

Aus der Universitätsfrauenklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Schwalm

DIE DIURESE NACH HÖHER- UND NIEDERMOLEKULAREN DEXTRANINFUSIONEN

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Christa Fuchs
aus Cottbus

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Würzburg 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0056

Aus der Universitätsfrauenklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Schwalm

DIE DIURESE
NACH HÖHER- UND NIEDERMOLEKULAREN DEXTRANINFUSIONEN

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Christa Fuchs
aus Cottbus

Würzburg 1966

Referent: Priv. Doz. Dr. med. E. Göltner

Korreferent: Professor Dr. med. H. Schwalm

Tag der Promotion: 19. 1. 67

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Fragestellung	
Material und Methodik	10
Untersuchungsergebnisse	19
Diskussion	45
Zusammenfassung	51
Literaturverzeichnis	I-IX

EINLEITUNG

Die Vollbluttransfusion stellt einen festen Bestandteil in der Therapie großer Blutverluste dar. Besonders in den chirurgischen Fächern ist es wichtig, massive Blutungen möglichst rasch wieder durch Blut zu ersetzen (SCHWALM). Häufig kann ein sofortiger Blutersatz jedoch nicht durchgeführt werden, und man suchte deshalb schon lange nach unspezifischen Blutersatzmitteln, die in Viscosität, Erzielung eines adäquaten onkotischen Effekts und Eliminationsfähigkeit durch Stoffwechsel und Ausscheidung einen befriedigenden Ersatz des Vollblutes darstellen. Die früher zur schnellen Auffüllung des hypovolämischen Kreislaufs herangezogenen unspezifischen Blutersatzmittel (physiologische Kochsalzlösung und Dextroselösung) hatten den großen Nachteil, innerhalb kurzer Zeit durch Ausscheidung über die Nieren oder Abwanderung in den extravasalen Raum dem Kreislauf wieder entzogen worden zu sein. Die infundierte NaCl-Lösung hatte spätestens nach 2 Stunden die Gefäßbahn wieder verlassen (ROSSIUS, NEUMANN, AMBERSON). OSTEN stellte in seinen Versuchen nach Kochsalzinfusionen 1/2 bis 1 Stunde nach Infusionsende keine Zunahme des Ausgangsvolumens mehr fest. Von einer erheblichen Speicherung im extravasalen Raum berichtete SCHWARTZKOPFF und RENSCH.

Nach STARLING ist der Flüssigkeitsaustausch zwischen der Gefäßbahn und den durchbluteten Organen vom Verhältnis Blutdruck zum Kolloiddruck abhängig. Auf Grund dieser Erkenntnis ersetzte BAYLISS die kristalloide Salzlösung durch eine Kolloidlösung, indem eine physiologische gepufferte Kochsalzlösung einen 6 - 7 %igen Gummiarabicum-Zusatz erhielt. Trotz nachhaltiger Auffüllung des Kreislaufs waren diese Infusionen der vielen Nebenwirkungen wegen (Temperaturerhöhung, Schüttelfrost, Schock, jahrelange Speicherung der Gummikolloide in der Leber) therapeutisch nicht anwendbar (1, 16, 80, 82, 62). Die fast zur gleichen Zeit von HOGAN empfohlene, aus Knochen gewonnene Gelatine,

die in einem 6 %igen Zusatz zur Kochsalzlösung verwendet wurde, fand wegen fiebelerzeugender Antigene und zu rascher Ausscheidung Ablehnung (14, 65). Erst die neueren Präparate dieser Art werden mit Erfolg und ohne Nebenwirkungen in der Klinik zur Auffüllung des Kreislaufs nach Blutverlusten verwandt (7, 59).

Das erste synthetische Kolloid, der Polyvinylalkohol, verursachte sekundäre Anämien und Nierenschädigungen (53).

Auf der Suche nach einem chemisch löslichen und indifferenten synthetischen Kolloid wurde das Polyvinylpyrrolidon als geeigneter Plasmaersatz gefunden (47). Nach zu schneller Infusion traten anaphylaktoide Reaktionen auf (44). HAUSCHILD berichtete außerdem von einer Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach intravenösen Gaben und einer Speicherung höhermolekularer Teilchen (über 40 000) in den parenchymatösen Organen.

Im Sommer 1942 stieß INGELMAN durch Zufall auf ein Kolloid, das heute mit verschiedener Molekulargröße als Blutersatzmittel im klinischen Gebrauch ist. Bei Experimenten mit Zuckerrübensaft entstand auf Grund unbemerkten Ausfalls der Kühlvorrichtung als Endprodukt ein makromolekulares Kolloid, welches er selbst nicht kannte, den Chemikern der zuckerverarbeitenden Industrie jedoch bereits seit etwa 100 Jahren als Dextran geläufig war.

Es handelte sich um ein hochmolekulares Polysaccharid, aufgebaut aus Glucosemolekülen, das fermentativ durch *Leuconostoc*-bakterien aus Zucker gewonnen wird. Je nach Bakterienart und -stamm und der anschließenden Aufbereitung (hydrolytischer Abbau, Fermente, Ultraschall) wird das hochmolekulare Dextran in Fraktionen mittlerer und kleinerer Molekulargewichte gespalten, die dann als Plasmaersatz verwendet werden können. Auf Grund zahlreicher Tierexperimente und klinischer Versuche werden Dextraninfusionen vom mittleren Molekulargewicht 60 000 bis 80 000 bei Blutverlusten empfohlen. Die vom Hersteller gemachten

positiven Angaben über die Verträglichkeit werden im wesentlichen von ANDERSON bestätigt. Er beobachtete aber ein gelegentliches Auftreten von Pseudoagglutinationen, die die Blutgruppenbestimmung beeinträchtigen könnten. HAUSCHILD weist auf allergische Reaktionen nach Dextraninfusionen hin. HEHRE und Mitarbeiter fanden häufig Hautreaktionen beim Menschen nach intravenösen Gaben von Dextran als Ausdruck dafür, daß Dextran mit Antikörpern von Leuconostoc-bakterien und bestimmten Kokken reagiert und selbst antigene Wirksamkeit besitzt. Zahlreiche andere Autoren (12, 35, 54, 61) kamen zu gleichen Ergebnissen.

Mit der Verwendungsfähigkeit des Dextrans als neuem Plasmaexpander standen gleichzeitig eine große Zahl von Fragen zur Klärung an. Dazu gehörten neben dem Verhalten des Blutvolumens auch die hämodynamischen Veränderungen nach Dextraninfusionen, außerdem die Beeinflussung der Elektrolyte und des Eiweißes im Blutplasma - somit des osmotischen und onkotischen Druckes -, und vor allem auch Diureseverhältnisse, Ausscheidung des Dextrans und der Elektrolyte im Urin, und nicht zuletzt ganz speziell die Nierenfunktion selbst. Zahlreiche Forscher beteiligten sich mit wissenschaftlichen Experimenten und klinischen Untersuchungen an den gestellten Aufgaben. Doch ließen sich die Ergebnisse meist nicht miteinander vergleichen, da die Versuchsbedingungen und die Auswertung der Ergebnisse zu unterschiedlich waren.

Bei der Prüfung des Einflusses auf das Blutvolumen kam man allgemein zu dem Ergebnis, daß sich sofort nach Beendigung der Infusion die zugeführte Menge des Ersatzmittels im Kreislauf wiederfindet. Einige Autoren beobachteten nach 500 ml Infusion sogar eine Verdoppelung, andere eine Verminderung der verabreichten Menge (28, 66, 79, 43, 57).

Die Frage nach den hämodynamischen Veränderungen wurde dahingehend beantwortet, daß nach Verabfolgung von 500 ml keine wesentliche Änderung des Blutdruckes und Pulses auftraten (88). Auch nach 1 000 ml und mehr fand man keine Alterationen (6). WITHAM, FLEMING und BLOOM fanden

nach Verabreichung von 500 ml 6 %igem Dextran, infundiert bei 5 Patienten während 25 Minuten, einen Anstieg des Herzminuten- und Schlagvolumens. Blutdruck und Pulsfrequenz änderten sich nicht oder nur unwesentlich.

Da der Salzgehalt des Blutes fast ausschließlich die Größe des osmotischen Druckes bestimmt (REIN) und die Isotonie und Isoionie neben der Isohydrie und Isovolumie damit zur wesentlichen Komponente der Konstanterhaltung des inneren Milieus des menschlichen Organismus werden, beschäftigten sich einige Autoren mit den Elektrolytverhältnissen und allen osmotisch wirksamen Substanzen im Blutplasma nach Dextraninfusionen. Die Ergebnisse sind aber durch die meist unterschiedliche Wahl des Lösungsmittels bei den Experimenten nur mit Einschränkungen zu vergleichen.

Die Natrium- und Kaliumkonzentration fällt infolge einer starken Verdünnung des Plasmavolumens ab. Nach einem Blutverlustersatz mit 6 %igem höhermolekularem Dextran in 0,9 %iger NaCl-Lösung kam es zu einem unwesentlichen Natriumanstieg und einem Kaliumabfall von 4,7 auf 4,0 mval/l (68). GELIN stellte im klinischen Versuch nach Infusion von 1 000 ml 15 %igem niedermolekularem Dextran in Dextrose eine kurzzeitige negative Natriumschwankung um 2 mval/l, aber eine über 36 Stunden dauernde Abnahme von Kalium um 0,2 mval/l fest. BERGSTRÖM und Mitarbeiter bestätigten den Natriumabfall in allen Fällen nach höhermolekularem Dextran in Kochsalzlösung, wiesen aber darauf hin, daß bei der Hälfte der Versuche nach höhermolekularem Dextran in Glucose der Natriumspiegel konstant blieb. KLÜTSCH, HEIDLAND und KAMMERER fanden nach Infusion von 500 ml 10 %igem niedermolekularem Dextran bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 30 - 45 Minuten eine Abnahme der Gesamtplasmaosmolarität.

Über die Eiweißverhältnisse arbeitete OEFF. Er versuchte daraus Rückschlüsse auf die kolloid-osmotischen (onkotischen) Verhältnisse des Blutes beim Menschen zu ziehen. Denn für die Aufrechterhaltung eines konstanten

onkotischen Druckes im Blut sind die Eiweißkörper verantwortlich. Entsprechend der Zahl ihrer gelösten Teilchen in der Blutbahn wirken sie für die interstitielle Flüssigkeit osmotisch. Auf dieser wasseranziehenden Kraft beruht der onkotische Druck (REIN). OEFF konnte nun in Tierversuchen nachweisen, daß einmal die Kapillaren für Plasmaeiweiß in beiden Richtungen durchgängig sind und ein ständiger Plasmaproteinaustausch stattfindet. Andererseits komme die scheinbar schnelle Neubildung von Plasmaeiweiß nach Blutverlust durch den Rückstrom von extravasculärem Eiweiß in die Gefäßbahn zustande. Im klinischen Versuch markierte OEFF Serumalbumin mit radioaktivem Jod 131 und sah nach Dextraninfusionen eine Abnahme der Eiweißradioaktivität im Plasma, die durch den Verdünnungseffekt der Infusion zustande kam. Gleichzeitig beobachtete er aber ein Konstantbleiben der Aktivität des gesamten im Plasma zirkulierenden radioaktiven Albumins. Diese Erscheinung erklärte er so, daß der beschriebene physiologische Eiweißeinstrom auch während der Infusion ungehindert statfinde, der ebenfalls physiologische Albuminabstrom aber gesperrt sei. Da der Eiweißeinstrom einige Zeit benötigt, fand OEFF die maximale Gesamteiweißzunahme von 30 Gramm erst 1/2 bis 1 Stunde nach Beendigung der Infusion. Da zum gleichen Zeitpunkt das Maximum an Blutvolumenzunahme gemessen wurde, folgerte er, daß infolge des beschriebenen vermehrten Wasserbindungsvermögens innerhalb der Gefäßbahn die Expanderwirkung des Dextrans unterstützt und durch den zögernden Einstrom des extravasculären Albumins in die Blutbahn auch noch verlängert werde. KOZOLL, FEIGAN, GROPPER und andere wiesen ebenfalls auf die Möglichkeit eines vermehrten Eiweißeinstroms nach Plasmaexpander-Infusion hin. GERGELEY und Mitarbeiter konnten im Tierversuch zeigen, daß in hyperonkotischer Lösung zugeführtes Dextran zu einer Depression des Albumins in der Lebervene führte. Sie schlossen daraus, daß das Dextran das Albumin in der Erhaltung und Regulierung des kolloid-osmotischen (onkotischen) Druckes weitgehend ersetzt.

Die Wirkung des Dextrans als Plasmaexpander hängt im wesentlichen aber von der Verweildauer der infundierten Moleküle im Kreislauf ab. In Ausscheidungsuntersuchungen konnte gezeigt werden, daß die kleinen Moleküle den Kreislauf rascher verlassen als große (11, 13, 21, 41, 71, 85, 86). Bis zu einer Molekülgröße von 7 000 wird das Dextran sofort und unverändert wieder über die Nieren ausgeschieden (38). Dextrane mit einem Molekulargewicht von unter 30 000 können die feinsten Gefäße und somit auch die Glomeruli passieren (67). Die günstigste Molekülgröße zur Auffüllung des Plasmavolumens liegt nach GRÖNWALL und ENGLMAN zwischen 70 000 und 100 000, da diese Moleküle die Blutbahn nur langsam, hauptsächlich über den Lymphweg, verlassen. Nach HOWARD und Mitarbeitern befinden sich nach 72 Stunden noch etwa 20 % dieser Molekülgröße im Plasma.

Bei akuten Blutverlusten werden deshalb besonders die höhermolekularen Dextranlösungen bevorzugt. Im Schock empfiehlt man in neuerer Zeit jedoch auch niedermolekulare Dextranlösungen von einem mittleren Molekulargewicht um 35 000, da sie eine spezifische Wirkung auf die Blutzirkulation haben sollen, wobei Erythrozytenaggregationen (blood sludges) beseitigt würden. Damit verringere sich die Viskosität des Blutes und es käme zu einer besseren Sauerstoffversorgung des Gewebes (25).

Da Dextraninfusionen zu einem Anstieg des Blutvolumens führen, waren die Beziehungen zur Diurese von großem Interesse. Darüber liegen nur wenige Beobachtungen vor. FRIBERG, GRAF und ABERG fanden eine Anheftung von Dextran in den Nierentubuli bei Tieren. Sie verwendeten jedoch enorm große Dosen und überprüften nicht die Nierenfunktion. Auch GOLDENBERG, CRANE und POPPER fanden histologische Veränderungen im glomerulären und tubulären Apparat nach großen Dextraninfusionen, doch sahen sie keine Anzeichen für eine Nierenschädigung. Für Dextran spezifische Wirkungen auf die Nierenfunktion ergab sich kein Anhalt (6). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch andere Autoren (20). Allgemein wurde in der Literatur eine vermehrte Urinausscheidung nach Dextran-

infusionen beobachtet (6, 27, 28, 32, 42, 68). GELIN fand in 10 Fällen eine um das 4 - 5 fach gesteigerte Diurese. Ähnliche Beobachtungen machte GOWDEY im Tierversuch. Daneben wird auch von unveränderten Diuresen berichtet. So konnte BERGSTRÖM nach Dextran-Glucose-Lösungen eine starke Harnflut wie GELIN finden, während sie nach Dextran in NaCl-Lösung ausblieb.

Die Ergebnisse wurden über eine verminderte Adiuretinausscheidung gedeutet, da man nach Dextran-Glucose-Infusion eine langsame Abnahme des Natriumspiegels fand (6). Nach Dextran-Kochsalz-Infusion bliebe der Abfall der Natriumkonzentration im Plasma aus und damit auch die Diuresevermehrung. Da ferner in beiden Gruppen der Druckanstieg in den Lungenarterien gleich groß war, wurde ein Volumenregulationsmechanismus nach GAUER abgelehnt. Die Autoren glauben, daß die Plasmavolumenvergrößerung selbst keinen oder nur geringen Einfluß auf die Harnausscheidung habe. In einigen Fällen wurde bei diesen Untersuchungen die Perabrodil-Clearance gemessen, welche erhöhte Werte brachte und somit einen Anstieg der renalen Durchblutung anzeigte, wobei allerdings keine entsprechende Änderung der glomerulären Filtration auftrat (6).

Trotz gesteigerter Diurese wurden spezifische Gewichte über 1060 gemessen (24). Gleichzeitig bestand eine hohe Konzentration an Dextran im Urin (68).

Auch EICHLER, APPEL und DAHM fanden nach Dextraninfusionen im Tierversuch eine vermehrte Diurese und beobachteten eine gesteigerte Clearance. Doch fehlten Angaben über die Molekülgröße. Von SCHWALM und GÖLTNER konnte in vorausgegangenen Untersuchungen nach Dextraninfusionen eine ebenfalls sehr unterschiedliche Wirkung auf die Harnausscheidung festgestellt werden. Meistens kam es zu keiner wesentlichen Beeinflussung der Diurese, und nur in wenigen Fällen setzte eine leicht vermehrte Urinausscheidung ein. Dagegen ließ sich nach Bluttransfusionen, ja sogar nach Verabfolgung von Erythrozytenkonzentrat oder Plasma eine deutliche Harnflut beobachten.

In Fortsetzung dieser Untersuchungen von SCHWALM und GÖLTNER beschäftigte sich deshalb LANG mit Blutvolumen und Diurese nach Gelatineinfusionen. Er fand nach Infusion von 1 000 ml eine ausgeprägte Diuresesteigerung, sowie eine vermehrte Natrium- und Kaliumausscheidung, wobei die Blutvolumenzunahme eine Stunde nach Infusionsende 670 ml betrug. ZITZMANN führte diese Untersuchungen weiter und beschäftigte sich mit dem Einfluß von Dextraninfusionen verschiedener Molekülgröße auf das Blutvolumen, auf die Elektrolyt- und Eiweißverhältnisse des Blutplasmas und auf die Diurese. Er untersuchte 30 gesunde Frauen, von denen je 15 1 000 ml einer 6 %igen höhermolekularen bzw. einer 10 %igen niedermolekularen Dextranlösung, die 0,9 % NaCl enthielt, bekamen. Dabei fand er:

Das Blutvolumen war eine Stunde nach Infusionsende gegenüber dem Ausgangsvolumen um 20 % erhöht, wobei die Blutvolumenzunahme im wesentlichen in einer Vermehrung des Plasmavolumens bestand. Das Erythrozytenvolumen blieb im Mittel nahezu unverändert. Die Hämatokritwerte fielen entsprechend der Plasmavolumenvermehrung ab. Blutdruck und Herzfrequenz zeigten keine deutlichen Veränderungen. Die Natrium- und Kaliumkonzentration im Blutserum nahm nach niedermolekularen Dextraninfusionen ab. Nach höhermolekularem Dextran stieg die Natriumkonzentration geringfügig an. Die Gesamtmenge an Natrium erhöhte sich um die mit der Infusion zugeführte Menge. Der Gesamtkaliumgehalt nahm, obwohl kein Kalium zugeführt wurde, nach höhermolekularer Infusion um ein Viertel und nach niedermolekularer Infusion um ein Drittel der Ausgangsmenge zu. Das Gesamteiweiß vermehrte sich nach niedermolekularem Dextran um 20 Gramm, nach höhermolekularem um 31 Gramm. Beide Infusionslösungen führten zu einem Diureseanstieg, wobei mit gesteigerter Diurese auch sehr hohe spezifische Gewichte gemessen wurden. Die Ausscheidung nach niedermolekularer Dextranzufuhr war 3-fach höher als nach höhermolekularer Dextraninfusion. Gleichzeitig fand ZITZMANN eine gewisse Beziehung zwischen Diurese- und Blutvolumenanstieg.

In Fortsetzung der ZITZMANN'schen Arbeit sollten unter gleichen Versuchsvoraussetzungen, am gleichen Patientengut noch die offen gebliebenen Fragen untersucht werden:

1. Wird das Verhältnis von Albumin zu Globulin im Blutserum durch die höher- und niedermolekulare Dextraninfusion beeinflusst?
2. Besteht eine Änderung der Serumosmolarität?
3. Wie verhält sich der osmotische und onkotische Druck im Serum ?
4. Wie sieht neben der Urinausscheidung die renale Dextran-, Natrium- und Kaliumausscheidung aus, sowie die Ausscheidung aller osmotisch wirksamen Substanzen?
5. Kommt es zu einer Änderung von osmolarer Clearance und der Clearance des freien Wassers?

MATERIAL UND METHODIK

Die Untersuchungen erfolgten an 30 Patientinnen. Sie waren im Durchschnitt 32,6 ($\pm$ 3,85) Jahre alt. Die Jüngste zählte 16, die Älteste 67 Jahre. Die Körpergröße betrug 161,7 ($\pm$ 1,56) cm und das Körpergewicht 65,5 ($\pm$ 2,91) kg. Zum Teil befanden sich die Patientinnen wegen einer leichten Adnexitis, zum Teil wegen einer diagnostischen Probeabrasio in stationärer Behandlung. Keine der Frauen zeigte pathologische Herz-, Kreislauf- und Nierenbefunde. Für die Dauer der Untersuchungen wurden die Behandlungsmaßnahmen bei den Adnexitiskranken unterbrochen, während bei den Frauen mit einer Probeabrasio die Untersuchungen erst einige Tage nach dem Eingriff stattfanden. Über die ganze Zeit der Versuchsdauer wurde strengste Bettruhe eingehalten. Besondere diätetische Maßnahmen blieben unberücksichtigt. Die Frauen erhielten die übliche Klinikkost, und am Versuchstage vor, während und zwei Stunden nach der Infusion weder Nahrung noch Flüssigkeit.

Je 15 Frauen bekamen 1 000 ml einer 6 %igen bzw. 10 %igen Dextranlösung, die 0,9 % NaCl enthielt, infundiert (Macrodex 6 % und Rheomacrodex 10 % der Firma Knoll A. G., Ludwigshafen). Nach Angaben der Hersteller lag das mittlere Molekulargewicht der 6 %igen Dextranlösung bei 70 400 (62 500 - 86 000) und der 10 %igen Dextranlösung bei 36 000. Sämtliche Infusionen erfolgten um 10 Uhr vormittags und dauerten bei allen untersuchten Frauen 60 Minuten, woraus sich eine Infusionsgeschwindigkeit von 16,7 ml/min. ergibt.

Kurz vor Beginn und genau 1 Stunde nach Beendigung der Infusion wurden Puls, Blutdruck, Blutvolumen, Hämatokrit sowie Natrium-, Kalium- und Eiweißkonzentration im Blutserum untersucht.

Das Blutvolumen wurde mittels Evans Blue nach REMMER, mit einer geringfügigen Modifikation nach KLEINSCHMIDT, der Hämatokrit mit der Hawksley-Mikrohämatokritzentrifuge, die Hämoglobinkonzentration des Blutes nach der Hämi globinzyanidmethode, die Natrium- und Kaliumkon-

zentration flammenphotometrisch und die Eiweißkonzentration kolorimetrisch bestimmt.

Die Trennung der Serumproteine erfolgte durch Papierelektrophorese nach der Methode von HANNIG und GRASSMANN.

Aus dem Albumin- und Globulinspiegel ergab sich nach der von KEYS aufgestellten Formel der osmotische Druck des Serums in cm H₂O.

$$\text{KOD} = f_c (45,2 A + 18,86 G) \times T / 273,16$$

Es bedeutet:

A = Albumine in g %

G = Globuline in g %

T = absolute Temperatur in Grad Kelvin (273,16 + °C)

f_c = ein vom Gesamtprotein abhängiger variabler Faktor

Der osmotische Druck des Serums wurde mit Hilfe der Gefrierpunkts-erniedrigung errechnet.

Die im zirkulierenden Plasma vorhandene Gesamtnatrium-, Kalium- und Eiweißmenge ließ sich aus den gefundenen Serumkonzentrationen und dem jeweiligen Plasmavolumen berechnen.

Die Diurese wurde über einen 36 Stunden liegenden Dauerkatheter kontrolliert. Einer 16-stündigen Vorperiode folgte mit Infusionsbeginn um 10 Uhr bis zur zweiten Blutvolumenbestimmung um 12 Uhr eine 2-stündige Hauptperiode, der sich eine achtzehnstündige Nachperiode anschloß. In der Vor- und Nachperiode wurde die Urinmenge in zwei- bzw. sechs-stündigen und in der Hauptperiode in einstündigen Abständen gesammelt. Nach der Bestimmung von Menge und spezifischem Gewicht (letzteres mit einem geeichten Aräometer) kamen die Urine in verstöpselten Gläschen in die Tiefkühltruhe und verblieben hier bei -20°C bis zum Abschluß aller Untersuchungen. Das Auftauen erfolgte bei Zimmertemperatur und dauerte durchschnittlich vier Stunden. Es wurden die Wasserstoffionenkonzentration (pH) mittels Kalomelelektrode, die Natrium- und Kaliumkonzentration flammenphotometrisch, die osmotische Konzentration über die

Gefrierpunktserniedrigung mit dem Kryoskop und die Dextranausscheidung nach METCALF und ROUSSELOT bestimmt.

Aus der Gesamtosmolarität des Urins (U in mmol/l) und der Plasmaosmolarität (P) wurde das osmotische U/P-Verhältnis berechnet, wobei die Plasmaosmolarität vor und nach der Infusion als konstant angenommen wurde.

Die osmolare Clearance (C_{osm}) ergab sich aus der Formel:

$$C_{\text{osm}} = \frac{U \cdot V}{P} \quad V = \text{Harnfluß in ml/min}$$

Die Clearance des osmotisch freien Wassers nach WESSON aus der Formel:

$$C_{\text{H}_2\text{O}} = V - \frac{U \cdot V}{P}$$

Die Größe und das Gewicht wurden vor Einlegen des Dauerkatheters gemessen.

Die biostatistische Auswertung der Ergebnisse geschah durch Bildung von Mittelwerten ($\bar{x}$) und von mittleren Fehlern der Mittelwerte ($\sigma_{\bar{x}}$). Letztere wurden durch folgende Formel errechnet:

$$\text{Mittelwert } \bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

$$\text{Mittlerer Fehler des Mittelwertes } \sigma_{\bar{x}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

$$\text{Streuung } \sigma = \frac{\sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n}}{n - 1}$$

Ferner wurden die einzelnen Beziehungen zwischen den wichtigsten Größen in Korrelationsdiagrammen betrachtet. Zum besseren klinischen Vergleich wurden in den Abbildungen die Bezeichnungen Macrodex-Gruppe (höhermolekulares Dextran) und Rheomacrodex-Gruppe (niedermolekulares Dextran) verwendet.

In dieser Arbeit werden, wie eingangs bereits beschrieben, osmotische Veränderungen im Blutserum, das Verhalten von Albuminen und Globulinen im Serum und die Ausscheidungsverhältnisse im Urin nach höher- und niedermolekularen Dextraninfusionen besprochen. Die übrigen Ergebnisse wurden von H. ZITZMANN in der Dissertation "Blutvolumen, Blutkreislauf und Diurese nach höher- und niedermolekularen Dextraninfusionen" zusammengefaßt.

I. Methode zur quantitativen Bestimmung der Serumproteine nach HANNIG und GRASSMANN

Sie beruht auf der verschiedenen Wandergeschwindigkeit der einzelnen Eiweißfraktionen im elektrischen Feld.

Die verwendeten Geräte und Lösungen stammten von der Firma Bender und Hohbein aus München.

Die Trennung der Proteinanteile erfolgte in einer durch einen Glasdeckel dichtschießenden Kunststoffkammer, die einen herausnehmbaren Rahmen zum Bespannen mit zwei Filtrierpapierstreifen besaß. Die beiden Elektrodenkammern waren unterteilt in einen äußeren Teil, der in einen Labyrinthsystem die beiden Platinelektroden enthielt und in einen inneren Teil, in den die Enden der Papierstreifen eintauchten. Die dazwischenliegende Öffnung war mit Glaswolle leicht verschlossen. Veränderungen des pH und der Elektrolytzusammensetzung durch Elektrolyseprodukte im Innern der Kammer und damit auf den Papierstreifen wurden so verhindert.

Die mit Pufferlösung getränkten und auf den Rahmen gespannten Filtrierpapierstreifen wurden mittels einer Mikropipette mit 0,007 ml Serum durch einen Querstrich beschickt, dann in die Kammer gebracht und an die Stromquelle angeschlossen. Die Laufzeit betrug 12 Stunden, stets über Nacht, um optimale Temperaturbedingungen zu schaffen. Die auf den Streifen wirkende Spannung lag bei ca 80 V, wobei ein Strom von etwa 1 mA floß. Danach wurden die auf dem Rahmen noch aufgespannten Streifen an der Luft vollständig getrocknet. Anschließend erfolgte die Färbung mit Amidoschwarz 10 B innerhalb von 10 Minuten unter ständigem Bewegen. Das Auswaschen der nicht mit Eiweiß beladenen Teile geschah in vier aufeinanderfolgenden Bädern aus einer Mischung von Methanol-Eisessig im Verhältnis 9:1 in durchschnittlich 6-8 Stunden. Nach abermaliger vollständiger Trocknung wertete ein Extinktions-Integralschreiber der Firma Carl Zeiss die Streifen aus. Hierzu mußten die Streifen zunächst durchsichtig gemacht werden. Dies erfolgte durch das Elphor-Transpavac-Gerät, das für eine gleichmäßige Durchtränkung der Streifen mit einer Transparenzflüssigkeit (Paraffinöl) im Vakuum sorgte, und somit blasenfreie Streifen zur Verfügung

standen. Diese kamen anschließend zwischen ca 1 cm dicke Glasplatten des Auswertegerätes.

Der Extinktions-Integralschreiber arbeitete mit dem Filter FE 60 nach dem Prinzip, daß bei langsamer Bewegung in der Probenvorschubrichtung jeweils ein von einer Lichtquelle ausgesandter Strahl einen kleinen Streifen des Papiers ausleuchtete. Das durch den Streifen hindurchgetretene Licht wurde von einer Photozelle registriert, die erlaubte, die Extinktion zu messen. Die vorhandenen Extinktionen wurden dann als Funktion der Weglänge auf Millimeterpapier aufgetragen. Gleichzeitig entstand im Integralschreiber die Integralkurve, die ein Bild des wachsenden Flächeninhaltes zwischen Extinktionskurve und deren Basislinie darstellte. Durch Vergleich der Integral- mit der korrespondierenden Extinktionskurve wurde sofort der gesamte Flächenwert und auch die den Eiweißfraktionen entsprechenden Teilflächenwerte ermittelt mit Hilfe von drei Linealen. Die Schnittpunkte der Teilflächen der Extinktionskurve mit der Basislinie wurden auf die Integralkurve übertragen. Somit unterteilte sich die Integralkurve in Abschnitte, die mit den zugehörigen Fraktionen der Extinktionskurve korrespondierten. Durch Einzeichnen von Hilfslinien konnten mit einem Auswertelineal die gesuchten Flächeneinheiten und somit die einzelnen Eiweißfraktionen in relativen Prozentsätzen abgelesen werden. Die Umrechnung in g% und zirkulierende Gesamtmenge geschah unter Zuhilfenahme des Gesamtplasmavolumens.

Herrn Dr. med. H. Blennemann bin ich für die mir bei der Durchführung der Papierelektrophoresen in der Universitäts-Kinderklinik gewährte Unterstützung zu großem Dank verpflichtet.

II. Methode der kryoskopischen Bestimmung der Osmolarität von Blutserum und Urin

Die Untersuchungen wurden im Physiologischen Institut der Universität Würzburg durchgeführt unter Anleitung von Priv. Doz. Dr. med. U. Peiper, dem ich an dieser Stelle für seine stete Hilfsbereitschaft danken möchte.

Ein dickwandiges Reagenzglas, beschickt mit etwa 2 ml Serum oder Urin, tauchte in eine ständig erneuert und in ihrer Temperatur konstant gehaltene Kältelösung (Methanol : Wasser im Verhältnis 1:1, Aggregat der Firma Mammut, Siegen), von -15°C . In der zu untersuchenden Lösung befand sich ein glasüberzogener Thermistor E 205 CE/P1 KS der Firma Valvo, dessen ohmscher Widerstand über eine Brückenschaltung auf einem Galvanometer zur Anzeige gebracht wurde. Durch die Temperaturniedrigung nach dem Eintauchen in die Kältelösung führte die Widerstandszunahme des Thermistors zu einer Verstimmung der Brücke und zu einem Ausschlag am Zeigerinstrument. (Als Galvanometer diente der Typ A 70 HC der Firma Kipp, Delft, Holland). Die Temperatur der Prüflösung fiel zunächst

ab; mit dem Einsetzen des Gefrierens stieg sie durch Freiwerden von Schmelzwasser auf einen konstanten Wert, der als Meßwert abgelesen wurde. Durch Bewegen des Untersuchungsgutes konnte eine Unterkühlung ohne Einsetzen des Gefrierens verhindert werden. Der Galvanometeraussschlag einer 2,9224 g %igen NaCl-Lösung (osmotischer Druck = 22,4 at) wurde durch Änderung der Empfindlichkeit auf 100 Skalenteile eingestellt und entsprach einer Gefrierpunktserniedrigung von $-1,858^{\circ}\text{C}$. Der Gefrierpunkt destillierten Wassers diente zur Nullpunktbestimmung am Galvanometer. Die Apparatur erlaubte ein genaues Ablesen auf etwa $0,01^{\circ}\text{C}$. Die Osmolarität der zu untersuchenden Lösung wurde als Zeigeraussschlag abgelesen, wobei 100 Skalenteile 1 000 mosm entsprachen. Die Prüfung der Apparatur erfolgte mit Lösungen bekannter Osmolarität. Die Ausscheidungsraten an osmotisch wirksamen Molekülen im Urin ergaben sich dann unter Berücksichtigung der für die einzelnen Versuchsphasen vorhandenen Harnmenge.

III. Methode zur pH - Bestimmung des Urins

Es wurde zur Bestimmung des pH-Wertes des Urins der Präzisionskompensator E 322 in Verbindung mit der Kapillarelektrode EA 137 X der Firma Metrohm A. G. verwendet. Dieser Kompensator arbeitete nach dem Meßprinzip, daß der Meßspannung eine entgegengerichtete Vergleichsspannung gegenübergestellt wurde. Zur Durchführung des Abgleichs zwischen Meß- und Vergleichsspannung war als Nullindikator eine Kathodenstrahlröhre in Verbindung mit einem Wechselspannungsverstärker eingesetzt. Die Eichung der als Bezugs-elektrode dienenden Kalomelelektrode geschah durch eine Pufferlösung bekannten pH-Wertes. Mit dieser Pufferlösung wurde das Meßgerät beschickt, dann die Meßkette eingetaucht. Anschließend erfolgte am Kompensator die Einstellung des pH-Wertes dieser Pufferlösung, sowie am Temperaturkompensator die in der Meßzelle herrschende Temperatur von 25°C . Mit Hilfe des Gegenspannungspotentiometers wurde jetzt kompensiert und somit das Gerät auf die verwendete Meßkette geeicht. Nach Entfernen der Pufferlösung aus dem Meßgerät und Säuberung der Elektroden mit aqua bidest. und anschließender Trocknung mit Filtrierpapier wurde die Testlösung (Urin) in das Meßgerät eingefüllt und anschließend kompensiert. Diese Kompensation erfolgte in Stufen von 2 pH und kontinuierlich mittels eines Präzisionskompensators in einem Bereich von 2,1 pH. Die Potentiometerskala war in Teile von 0,01 pH eingeteilt. Der Meßbereich mit durchgehender Skala lag zwischen 0 und 14 pH.

IV. Methode zur Natrium- und Kaliumbestimmung mit dem Flammenphotometer

Die flammenphotometrischen Bestimmungen von Natrium und Kalium wurden mit dem von der Firma Carl Zeiss hergestellten Gerät vorgenommen. Bei diesem Gerät dient zur Unterhaltung der Flamme ein Gemisch von Sauerstoff (Druck 0,3 kg/cm²) und Wasserstoff (Druck 220 mm H₂O). Die vorbereiteten Lösungen werden der Flamme in zerstäubter Form mit der inneren Brennluft zugeführt. Aus dem ausgesandten Licht werden durch Interferenzfilter soviel Fremddlinien wie möglich ausgeblendet und die Strahlungsintensität der zu bestimmenden Linie mit einem Selenelement, dessen Photostrom noch verstärkt wird, an einem Zeigerinstrument gemessen. Dabei wird jedesmal zu Beginn der Messung durch Regulierung der Verstärkung und Spaltbreite die Emissionsintensität der vorgegebenen Eichlösung auf einen bestimmten Skalenteil eingestellt. Die Wellenlänge des Natrium liegt bei 589 m μ , die des Kalium bei 768 m μ . Für die Bestimmung der beiden Elektrolyte waren je zwei Standardlösungen vorbereitet:

Je eine sogenannte Blindlösung ohne Elektrolytgehalt, mit welcher der Flammenuntergrund eingestellt wurde, und je eine Haupteichlösung: die für Natrium war 1:100, die für Kalium 1:20 verdünnt. Um mit den Messungen von Natrium und Kalium im Urin in einen optimalen Meßbereich zu kommen, mußten die einzelnen Urinproben verdünnt werden. Da der Gehalt der beiden Elektrolyte in den einzelnen Proben sehr schwankte, waren auch die erforderlichen Verdünnungen sehr unterschiedlich. Für die Natriumbestimmungen lagen sie, bis auf drei Ausnahmen mit Verdünnungen von 1:200, bei 1:100, während die für Kalium zwischen 1:100 bis 1:600 schwankten, wobei der größte Teil jedoch im Bereich von 1:400 und 1:500 lag.

Da die Haupteichlösungen ursprünglich für Elektrolytbestimmungen im Serum angesetzt sind, errechnet sich der Gehalt an Natrium nach der Formel:

$$\frac{\text{Nuttausschlag} - \text{Flammenuntergrund}}{\text{Haupteichlösung} - \text{Flammenuntergrund}} \times 143,4 = \text{mval/l Natrium}$$

und der Gehalt an Kalium nach der Formel:

$$\frac{\text{Nuttausschlag} - \text{Flammenuntergrund}}{\text{Haupteichlösung} - \text{Flammenuntergrund}} \times 3,84 = \text{mval/l Kalium}$$

V. Methode zur Bestimmung der Dextransausscheidung nach

METCALF und ROUSSELOT

Sie beruht darauf, daß in einer mit 5 %iger Trichloressigsäure verdünnten Dextranlösung die Dextrananteile durch Ausschütteln mit absolutem Alkohol ausgefällt werden. Die entstehende Trübung wird gegen eine Standardlösung aus Wasser und absolutem Alkohol (1:10) bei einer Wellenlänge von 440 m μ spektroskopiert, da in diesem Bereich die maximale Lichtabsorption besteht. Der hierzu verwendete Apparat war ein Gerät der Firma Carl Zeiss.

Die Abhängigkeit der optischen Dichte von der Dextrankonzentration bildete die Grundlage für die Aufstellung einer Eichkurve aus bekannten Konzentrationen jeweils für das 6 %ige höhermolekulare (Macrodex) und das 10 %ige niedermolekulare (Rheomacrodex) Dextran. Diese Eichkurve entstand auf Grund von Verdünnungsreihen, die für Verdünnungen von 1:10 aufgestellt wurden. Da die Konzentrationen im Urin höher lagen und Verdünnungen zwischen 1:100 bis 1:1000 vorkamen, mußten die gefundenen Werte mit dem entsprechenden Verdünnungsfaktor multipliziert werden. Unter Berücksichtigung dieser einzelnen Verdünnungen der Urinproben wurde die endgültige Ausscheidung an Dextran durch Multiplikation mit der Anzahl an ml Urin für die entsprechenden Ausscheidungsperioden gewonnen.

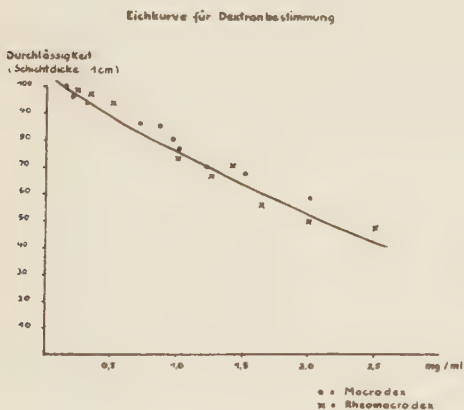


Abb. 1: Eichkurve für Dextranbestimmung

Die hier verwendete Eichkurve ist eine Mittelwertskurve aus jeweils zehn Messungen mit stets neuem Ansatz des höher- und niedermolekularen Dextrans.

Von denen der Tiefkühltruhe entnommenen und bei Zimmertemperatur aufgetauten Urinen wurden, ohne sie vorher zu schütteln, jeweils 3-4 ml in dickwandige Zentrifugengläschen abpipettiert und 20 Minuten zentrifugiert, um die kristallinen Bestandteile des Harns weitgehendst zu beseitigen. Anschließend wurden 0,5 oder 1 ml des klaren Urins in einen 100 ml Erlmeierkolben umpipettiert und mit 5 %iger Trichloressigsäure verdünnt. Die verwandten Pipetten blieben während der ganzen Zeit der Versuchsdauer dieselben, um die Fehlerquelle möglichst gering zu halten.

Von dieser so verdünnten Lösung wurde anschließend jeweils 1 ml mit 10 ml eines 96 %igen Alkohols ausgeschüttelt, und außerdem 1 ml mit 10 ml aqua bidest. nochmals verdünnt und als Leerwert für die Einstellung der Skala am Photometer verwendet. Es wurde für den Leerwert eine verdünnte Urinprobe anstelle der Wasser-Alkohol-Lösung wie bei der Aufstellung der Eichkurve genommen, um die Eigenfarbe der Urinproben zu berücksichtigen.

Die Ausschüttelung mit dem Alkohol erfolgte aus einer automatischen Schellbach-Null-Pipette, um die Ausschüttelungszeit konstant zu halten. Genau nach 15 Sekunden, diese Zeit brauchte die Skala am Photometer zum Einregulieren auf den Leerwert, wurde der Grad der Trübung abgelesen. Die endgültige Bestimmung der ausgeschiedenen Konzentration erfolgte dann mit Hilfe der oben beschriebenen Eichkurve unter Berücksichtigung der einzelnen Verdünnungen.

UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

A) Blutserum

Eine Zusammenstellung der Eiweiß- und osmotischen Verhältnisse des Blutserums enthalten die Tabellen 1a (Höhermolekulares Dextran) und 1b (Niedermolekulares Dextran). Es sind stets die Mittelwerte ($\bar{x}$) mit den dazu errechneten mittleren Fehlern ($\sigma \bar{x}$) angegeben.

Dabei zeigte sich, daß im Serum die zirkulierende Gesamtmenge an Albuminen nach höhermolekularen Dextraninfusionen und an Globulinen in beiden Gruppen eine geringe Zunahme erfuhr, wobei sich die Steigerung im Bereiche der Globuline gleichmäßig auf alle Fraktionen verteilte. Nach niedermolekularen Dextraninfusionen dagegen verringerte sich der Gesamtgehalt an Albuminen um 6 Gramm. Auf Grund dieser geringfügigen Schwankungen läßt sich keine wesentliche Verschiebung des Albumin-Globulin-Verhältnisses durch die Dextraninfusionen feststellen.

Die Osmolarität und damit auch der osmotische Druck des Blutserums änderten sich in beiden Gruppen ebenfalls kaum. Der Anstieg um 1,2 bzw. 1,5 % lag fast noch im Bereich des mittleren Fehlers der Ausgangswerte.

Die onkotischen Druckverhältnisse des Serums vor der Infusion liegen mit 31,2 (höhermolekulares Dextran) und 28,1 cm H₂O (niedermolekulares Dextran) im Bereiche der Norm. Auf eine Berechnung der Druckveränderungen nach den Infusionen mußte verzichtet werden, da im Serum keine Bestimmungen der Dextrankonzentration stattfand.

Das Verhalten von Eiweiß, Osmolarität, osmotischem und onkotischem Druck im Blutserum

Tabelle 1a

Höhermolekulares Dextran

Tabelle 1b Niedermolekulares Dextran

		9 ⁵⁰ Uhr				12 ⁰⁰ Uhr				9 ⁵⁰ Uhr				12 ⁰⁰ Uhr			
		10 min. vor Inf. Beginn		1 h nach Inf. Ende		10 min. vor Inf. Beginn		1 h nach Inf. Ende		10 min. vor Inf. Beginn		1 h nach Inf. Ende		10 min. vor Inf. Beginn		1 h nach Inf. Ende	
		$\bar{x}$	$\pm$	$\sigma/\bar{x}$		$\bar{x}$	$\pm$	$\sigma/\bar{x}$		$\bar{x}$	$\pm$	$\sigma/\bar{x}$		$\bar{x}$	$\pm$	$\sigma/\bar{x}$	
Albumine		Relative %				Relative %				Relative %				Relative %			
		g %				g %				g %				g %			
Zirkulierende Gesamtmenge g		56,8		2,1	0,0002	59,1		2,7	0,0003	55,6		2,90	0,002	52,1		1,4	
		3,7		0,2		3,4		0,2		3,7		0,16		2,9		0,03	
		91,6		5,9		114,1		5,1		94,1		6,20		88,1		21,8	
Globuline																	
α_1		Relative %				Relative %				Relative %				Relative %			
		g %				g %				g %				g %			
Zirkulierende Gesamtmenge g		5,0		0,29		5,0		0,40		4,9		0,47		5,4		0,03	
		0,3		0,0002		0,3		0,0003		0,3		0,002		0,3		0,0002	
α_2		Relative %				Relative %				Relative %				Relative %			
		g %				g %				g %				g %			
Zirkulierende Gesamtmenge g		8,1		0,85		10,1		0,88		8,3		0,40		10,4		0,81	
		8,9		0,09		8,2		0,55		9,6		1,25		9,9		0,92	
β		Relative %				Relative %				Relative %				Relative %			
		g %				g %				g %				g %			
Zirkulierende Gesamtmenge g		0,6		0,0003		0,5		0,01		0,6		0,007		0,5		0,005	
		14,2		0,03		16,5		1,03		16,1		2,03		19,2		2,00	
		11,3		0,06		11,4		0,09		11,4		1,55		11,4		0,55	
γ		Relative %				Relative %				Relative %				Relative %			
		g %				g %				g %				g %			
Zirkulierende Gesamtmenge g		0,7		0,0004		0,7		0,004		0,7		0,009		0,6		0,003	
		18,2		0,14		23,2		1,66		19,0		2,33		22,4		1,44	
		18,0		1,77		16,1		1,66		18,6		2,51		21,1		1,77	
		1,2		0,12		1,0		0,13		1,2		0,19		1,2		0,01	
Zirkulierende Gesamtmenge g		28,6		0,25		33,9		1,88		32,1		5,48		41,2		3,25	
Globulingehalt																	
Zirkulierende Globulin-		g %				g %				g %				g %			
gesamtmenge g		69,1		4,11		83,6		4,40		75,48		6,62		93,2		3,96	
Osmolarität		mosm/l				mosm/l				mosm/l				mosm/l			
Onkotischer Druck		cm H ₂ O				cm H ₂ O				cm H ₂ O				cm H ₂ O			
Osmotischer Druck		cm H ₂ O				cm H ₂ O				cm H ₂ O				cm H ₂ O			
		8039,0		1,8		8132,0		3,30		283,4		3,76		287,6		3,50	
										28,1		0,14					
										7967,0							

36 000
1 000 ml = 15,9 ml/kg KG
60 Minuten = 16,7 ml/min
15

Mittl. Mol. Gew.
Inf. Menge
Inf. Dauer
Fallzahl

70 4000
1 000 ml = 15,9 ml/kg KG
60 Minuten = 16,7 ml/min
15

Mittl. Mol. Gew.
Inf. Menge
Inf. Dauer
Fallzahl

B) Urin

Die Tabellen 2a (Höhermolekulares Dextran) und 2b (Niedermolekulares Dextran) enthalten die Zusammenstellung aller Ausscheidungsergebnisse im Urin. Es sind auch hier, wie beim Blutserum, die Mittelwerte ($\bar{x}$) und die dazu errechneten mittleren Fehler ($\sigma \bar{x}$) angegeben.

Urin-, Dextran-, Natrium-, Kalium- und osmotische Ausscheidung, sowie spezifisches Gewicht und pH nach höher- und niedermolekularen Dextraninfusionen.

Tabelle 2b: Niedermolekulares Dextran

(10 % + 0.9 % NaCl)

Mittleres Molekulargewicht 36 000

Infusionsmenge 1 000 ml = 14,6 ml/kg KG

Infusionsdauer 60 Minuten = 16,7 ml/min

Fallzahl 15

Uhrzeit	Vorperiode						Hauptperiode						Nachperiode					
	18 - 6		6 - 8		8 - 10		10 - 11		11 - 12		12 - 14		14 - 16		16 - 18		18 - 6	
	$\bar{x}$	$\sigma \bar{x}$	$\bar{x}$	$\sigma \bar{x}$	$\bar{x}$	$\sigma \bar{x}$	$\bar{x}$	$\sigma \bar{x}$	$\bar{x}$	$\sigma \bar{x}$	$\bar{x}$	$\sigma \bar{x}$	$\bar{x}$	$\sigma \bar{x}$	$\bar{x}$	$\sigma \bar{x}$	$\bar{x}$	$\sigma \bar{x}$
Diuresismenge ml	321,8	53,8	41,1	8,4	86,2	10,2	67,7	12,2	189,6	45,7	125,0	16,9	109,0	12,7	84,4	7,6	369,0	56,5
Spezifisches Gewicht	1029	1,7	1025	1,3	1022	1,3	1066	3,2	1060	6,4	1060	4,0	1044	2,9	1040	9,2	1035	1,9
pH-Wert	5,48		5,42		6,28		6,09		6,28		5,95		6,01		5,89		5,53	
Dextran-Konzentration mg/ml																		
Na-Konzentration mval/l	189,0	20,0	156,8	14,1	188,5	14,6	157,1	19,2	147,6	20,7	276,4	8,9	275,1	20,2	238,4	15,3	286,5	16,9
K-Konzentration mval/l	90,1	10,8	93,9	11,3	76,7	11,5	91,9	20,5	60,3	8,9	110,4	13,4	70,0	11,2	58,4	6,7	88,1	12,0
Osmotische-Konzentration mosm/l	404,8	35,1	492,2	52,9	512,8	128,9	703,3	125,1	605,6	156,1	609,8	60,7	481,2	29,2	538,8	31,2	582,7	73,7
Urinnausscheidung ml/h	27,0	4,4	20,5	4,2	43,1	5,1	67,7	12,2	189,6	45,7	62,5	8,4	54,5	6,3	44,7	15,0	30,7	4,6
Dextran-Ausscheidung g/h																		
Na-Ausscheidung mval/h	5,11	0,87	3,50	0,70	8,80	1,30	10,60	2,07	24,34	8,20	17,50	3,00	14,88	1,70	11,66	0,01	0,38	0,01
K-Ausscheidung mval/h	2,10	0,23	1,61	0,24	3,20	0,50	4,84	0,70	7,32	1,15	6,62	1,15	3,59	0,53	2,50	0,38	2,69	0,46
Osmolare-Ausscheidung mosm/h	9,83	1,15	7,97	1,30	20,81	4,80	32,31	3,80	73,81	25,41	35,42	4,7	25,77	2,8	23,20	2,10	17,21	1,75
U/P-Verhältnis	1,34		1,62		1,69		2,32		1,99		2,01		1,59		1,78		1,90	
C _{osm} ml/min	0,60		0,55		1,22		2,62		6,29		2,09		1,45		1,32		0,97	
C _{H₂O} ml/min	-0,15		-0,21		-0,50		-1,49		-3,13		-1,05		-0,54		-0,58		-0,46	

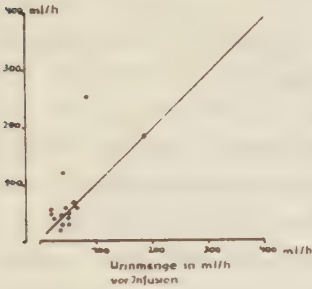
Während der höhermolekularen Dextraninfusion änderte sich die Urinausscheidung gegenüber der Ausgangsdiurese nicht. Lediglich in der ersten Stunde nach Beendigung der Infusion konnte im Durchschnitt ein leichter Anstieg der Diurese festgestellt werden. Im Einzelfall blieb die Harnausscheidung bei vier Frauen unverändert, bei fünf zeigte sich eine leichte Verminderung und bei sechs Fällen eine gesteigerte Diurese (Abb. 2).

Hingegen kam es bereits während der niedermolekularen Dextranzufuhr zu einer wesentlichen Vermehrung der Harnmenge, die sich zu einer regelrechten Harnflut steigerte. In den auf die Infusion folgenden vier Stunden hielt die vermehrte Diurese an, jedoch verkleinerten sich die Urinmengen sehr schnell. Bereits zwei Stunden nach Infusionsende war die Harnausscheidung wieder abgefallen und lag nur noch gering über der Ausgangsmenge. Die Werte der folgenden Nacht hatten sich denen der vorhergehenden wieder genähert.

Bei Betrachtung der Einzelfälle findet man in dieser Gruppe viermal einen Rückgang der Diurese während der Infusion, wobei sich jedoch in drei Fällen eine Stunde nach Infusionsende auch die oben beschriebene Harnflut nachweisen ließ, so daß lediglich in einem einzigen Fall eine Verminderung der Harnmenge vorhanden war (Abb. 2). Die Diuresemengen schwankten in der Zeit der höchsten Ausscheidungsraten im einzelnen zwischen 27 ml und 530 ml, und es fiel auf, daß die Diuresesteigerung bei höherer Ausgangsdiurese am stärksten war.

Trotz der verstärkten Diurese stieg das spezifische Gewicht des Urins mit Beginn der Dextraninfusionen stark an. Dabei bestand ein enger Zusammenhang zwischen Dextrankonzentration und spezifischem Gewicht. Seinen größten Wert erreichte das spezifische Gewicht nach höhermolekularem Dextran mit 1050 eine Stunde nach Infusionsende und fiel danach stetig ab. Jedoch lag das des Nachturins mit 1031 immer noch etwas über dem der vorausgegangenen Nacht (1027).

Macrodex - Gruppe
Urinmenge in ml/h
während und 15 Stunden nach Infusion



Rheomacrodex - Gruppe
Urinmenge in ml/h
während und 15 Stunden nach Infusion

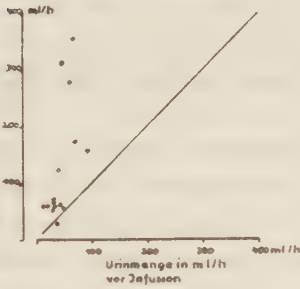
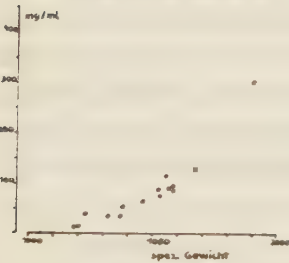


Abb. 2: Änderung der Harnausscheidung nach höher- und niedermolekularen Dextraninfusionen.

Nach niedermolekularem Dextran zeigten sich ähnliche Verhältnisse. Das spezifische Gewicht ging auch hier mit der Dextrankonzentration parallel. Der Gipfelwert (1066) wurde jedoch im Gegensatz zur Vergleichsgruppe bereits während der Infusion erreicht.

Macrodex - Gruppe
Dextrankonzentration in mg/ml
während und 15 Stunden nach Infusion



Rheomacrodex - Gruppe
Dextrankonzentration in mg/ml
während und 15 Stunden nach Infusion

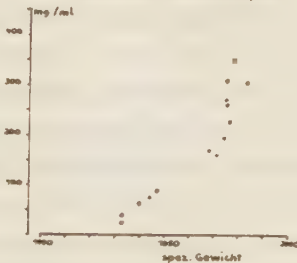


Abb. 3: Abhängigkeit von spezifischem Gewicht und Dextrankonzentration des Urins.

In den auf die Infusion folgenden Stunden lagen die spezifischen Gewichte dieser Versuchsgruppe stets noch etwas höher als nach höhermolekularem Dextran. Der Nachturin wies ein spezifisches Gewicht von 1035 auf, gegenüber dem Ausgangswert von 1029.

Für die Beurteilung der Ausscheidung war zunächst die Konzentration der ausgeschiedenen Stoffe im Urin von Wichtigkeit.

Die Konzentration an höhermolekularem Dextran erreichte ihren Gipfel eine Stunde nach Infusionsende. Sie war gegenüber der Zeit während der Infusion um das 1,5 fache (Anstieg von 62,0 mg/ml auf 98,2 mg/ml) angestiegen. Bereits in den folgenden zwei Stunden ging die Konzentration wieder zurück. Der Urin der folgenden Nacht enthielt nur noch wenige Dextrananteile. In der Vergleichsgruppe, die die niedermolekulare Lösung erhalten hatte, wurden die größten Werte dagegen bereits während der Infusion gemessen. Schon eine Stunde nach Infusionsende fiel in dieser Gruppe die Konzentration an Dextran im Urin um 24,1 mg/ml ab. Auch hier verkleinerte sie sich in den nächsten Stunden sehr schnell, so daß die höchsten Konzentrationen an Dextran in beiden Gruppen in der zweistündigen Hauptperiode erreicht wurden.

Für die Bestimmung des Diuresetyps spielt vor allem das Verhalten der Elektrolyte Natrium und Kalium eine Rolle. Deshalb wurde der Beeinflussung ihrer Konzentrationen im Urin durch Dextraninfusionen nachgegangen.

Während der Zufuhr höhermolekularer Dextranlösung blieb die Konzentration an Natrium im Urin unverändert. Sie fiel eine Stunde nach Infusionsende um 20,3 mval/l gegenüber dem Ausgangswert ab, um dann zwei bis vier Stunden nach der Infusion ihre höchsten Werte zu erreichen (Zunahme 19,3 %). In den nachfolgenden Stunden verringerte sich die Natriumkonzentration wieder, jedoch lag sie in der kommenden Nacht noch um 33,4 mval/l höher als zum gleichen Zeitpunkt vor den Infusionen. In der Vergleichsgruppe, die die niedermolekulare Dextranlösung erhalten hatte, fiel die Konzentration an Natrium dagegen bereits während der

Infusion um 31,4 mval/l ab. Die Höchstwerte wurden auch hier zwei bis vier Stunden post infusionem gemessen (Zunahme 47,6 %). Die Nachturine wiesen noch eine um 69,5 mval/l höhere Konzentration auf, als die der Vorperiode zur gleichen Zeit.

Die Konzentration des Kaliums verhielt sich ähnlich, wie die des Natriums. Mit Beginn der Infusionen stieg sie in beiden Gruppen im ausgeschiedenen Urin an. Nach höhermolekularem Dextran wurden bereits während der Infusion die höchsten Werte gemessen. Die Zunahme betrug gegenüber der Vorperiode 49,0 %. Während in der Vergleichsgruppe, die das niedermolekulare Dextran erhalten hatte, die Werte während der Infusion nur leicht erhöht waren und ihren Gipfel erst zwei bis vier Stunden post infusionem mit einer Zunahme um 43,9 % erreichten.

Am Ende der Nachperiode kehrten die Konzentrationen in beiden Untersuchungsgruppen auf ihre Ausgangswerte zurück.

Mit dem Verhalten der Dextran-, Natrium- und Kaliumkonzentration im Urin stellt sich natürlich auch die Frage nach der Konzentration aller osmotisch wirksamen Moleküle.

Bereits während der Infusion höhermolekularen Dextrans kam es zu einem Anstieg der Konzentration aller osmotisch wirksamen Moleküle, der sich auch noch eine Stunde nach Infusionsende fortsetzte. Nach einem kurzen vorübergehenden Abfall, wobei die Ausgangswerte nicht wieder erreicht wurden, stieg die Konzentration erneut an, und erreichte ihren Gipfel in der folgenden Nacht mit einer Zunahme gegenüber der Vorperiode um 52,1 %.

In der Vergleichsgruppe (niedermolekulares Dextran) wurde dagegen der Konzentrationsgipfel an osmotisch wirksamen Molekülen im Urin bereits während der Infusionen erreicht. Die Steigerung betrug 37,1 %. Eine Stunde nach Infusionsende fiel in dieser Gruppe die Konzentration ab, um in der folgenden Nacht nochmals leicht anzusteigen, so daß sie jetzt noch um 13,6 % höher lag als in der Vorperiode.

Zunächst wird man annehmen, daß die ausgeschiedene Menge der vorhandenen Konzentration parallel läuft.

Die stärkste Ausscheidung an höhermolekularem Dextran wurde eine Stunde nach Infusionsende, zur Zeit der höchsten Konzentration im Urin, beobachtet. Die Ausscheidungssteigerung betrug 2,67 g/h gegenüber der Zeit während der Infusion. Das bedeutete eine Steigerung der Dextranausscheidung auf das 2,2 fache. In den ersten beiden Stunden nach Infusionsbeginn wurden 12 % der zugeführten Dextranmenge über die Nieren wieder ausgeschieden.

In den folgenden Stunden sank die Dextranausscheidung analog der Konzentrationsverringering immer mehr ab, so daß nach 20 Stunden insgesamt 28 % des zugeführten höhermolekularen Dextrans den Körper wieder verlassen hatten.

Nach niedermolekularen Dextraninfusionen wurde die höchste Konzentration, wie bereits beschrieben, während der Infusion gemessen. Die Ausscheidung erfuhr ihren Höhepunkt jedoch erst eine Stunde nach Infusionsende. Innerhalb der ersten beiden Stunden nach Infusionsbeginn hatten in dieser Gruppe 26 % und nach 20 Stunden 47 % des infundierten Dextrans den Organismus über die Nieren wieder verlassen.

Die Natriumausscheidung war bereits während der Infusion in beiden Gruppen etwas erhöht, und zwar nach niedermolekularem Dextran mit deutlicherer Ausprägung. Der Ausscheidungsgipfel lag bei beiden Gruppen eine Stunde nach Infusionsende. Nach höhermolekularem Dextran war die Natriumexkretion zu diesem Zeitpunkt um 33,5 %, nach niedermolekularem um 176,5 % gegenüber der Vorperiode höher. Die Ausscheidungsraten sanken nach höhermolekularem Dextran plateauähnlich ab, während sie sich in der Vergleichsgruppe mehr treppenförmig verkleinerten. Die Werte der Nacht hielten sich bei beiden Gruppen etwa auf gleicher Ebene und waren gegenüber der vorhergegangenen noch leicht erhöht.

Bei Betrachtung der Einzelfälle, dargestellt in Abb. 4, fand sich die Gruppenanalyse weitestgehend bestätigt. Nach höhermolekularem Dextran

erfolgte in zehn Fällen eine vermehrte Exkretion von Natrium, in zwei Fällen blieb sie unverändert, und in drei Fällen trat eine Verminderung der Ausscheidung ein.

In der Vergleichsgruppe erfolgte elfmal eine Zunahme und dreimal eine verminderte Ausscheidung von Natrium nach den Infusionen.

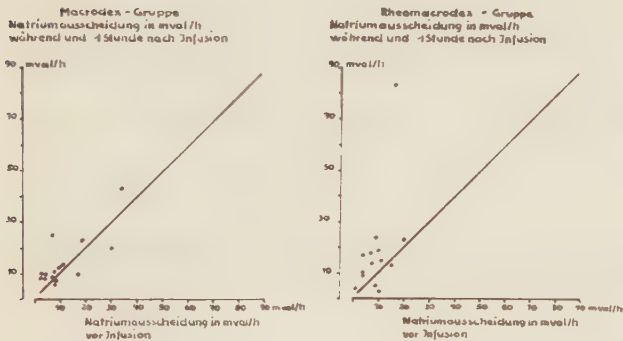


Abb. 4: Vergleich der Änderung der Natriumausscheidung im Urin nach höher- und niedermolekularen Dextraninfusionen.

Im Zusammenhang mit der Betrachtung der zur gleichen Zeit vorhandenen Konzentrationen tritt auch hier in der Hauptperiode und den ersten Stunden der Nachperiode eine deutliche Abweichung voneinander auf.

Die Ausscheidung von Kalium wurde ebenfalls durch die Dextraninfusionen beeinflusst. Es erhöhte sich die Exkretion in beiden Gruppen bereits während der Infusionen. Eine Stunde nach Infusionsende wurden, genau wie bei der Natriumausscheidung, die höchsten Raten gemessen. Die Ausscheidung betrug in beiden Gruppen jetzt etwa das Doppelte gegenüber dem Ausgangswert.

In der folgenden Nacht lagen die Ausscheidungsraten noch leicht erhöht.

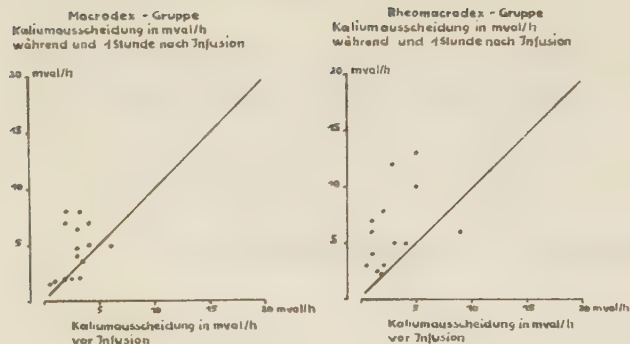


Abb. 5: Vergleich der Änderung der Kaliumausscheidung im Urin nach höher- und niedermolekularen Dextraninfusionen.

Das für die Kollektive Gesagte hat auch bei der Einzelbetrachtung Gültigkeit.

Nach höhermolekularen Dextraninfusionen fand in zwei Fällen eine unveränderte Kaliumexkretion statt, in drei Fällen war eine verminderte und in zehn Fällen eine vermehrte Ausscheidung vorhanden. Nach niedermolekularen Dextraninfusionen bestanden in einem Fall eine Verminderung und in einem Fall eine unveränderte Ausscheidung. Alle übrigen Fälle zeigten eine vermehrte Exkretion.

In beiden Gruppen gingen Ausscheidungsraten an Kalium und die ihnen entsprechenden Konzentrationen im Urin nicht in allen Versuchsphasen parallel. Besonders deutlich wird dies im zweiten Teil der Hauptperiode, wobei hier gleichfalls wie beim Natrium, den höchsten Ausscheidungsraten, die niedrigsten Konzentrationen entsprechen.

Die Erklärung für das unterschiedliche Verhalten der Konzentrationen und Ausscheidungsraten im Urin ist in der durch die Infusionen ausgelösten

starken Harnflut zu suchen. Infolge Verdünnungen sanken die Konzentrationen an ausgeschiedenen Stoffen im Urin, wobei es jedoch zu keiner negativen Bilanz kam.

Die Ausscheidung aller osmotisch wirksamen Moleküle im Urin zeigte bereits während der Infusion beider Dextranfraktionen einen Anstieg. Eine Stunde nach Infusionsende war die osmotische Ausscheidung gegenüber der Vorperiode nach höhermolekularem Dextran um das 1,5 fache, nach niedermolekularem um das 3,5 fache angestiegen. Auch in der Nachperiode lagen noch erhöhte Werte vor.

Auch die osmolare Clearance stieg in beiden Gruppen schon während der Infusionen. Gegenüber der Vorperiode betrug die Zunahme eine Stunde nach Infusionsende nach höhermolekularem Dextran 148,6 %, nach niedermolekularem dagegen 415,5 %. Vom Beginn der Nachperiode nahm die osmolare Clearance in beiden Gruppen kontinuierlich ab. Doch waren die Nachtwerte noch immer leicht erhöht.

Die Clearance des osmotisch freien Wassers sank schon während der Infusionen in beiden Gruppen ab. Die negativsten Werte wurden eine Stunde nach Infusionsende gemessen. Gegenüber der Vorperiode war die Clearance des freien Wassers nach höhermolekularem Dextraninfusionen um 353,5 % und nach niedermolekularem Dextran um 526,0 % abgefallen. Die Nachtwerte der Nachperiode lagen gegenüber der gleichen Zeit der Vorperiode nach höhermolekularem Dextran noch etwa um das Doppelte, nach niedermolekularem Dextran um das Dreifache erniedrigt.

Wegen der Vielzahl der Untersuchungsergebnisse sei zur Zusammenfassung und besseren Übersicht eine graphische Darstellung aller Ergebnisse gegeben.

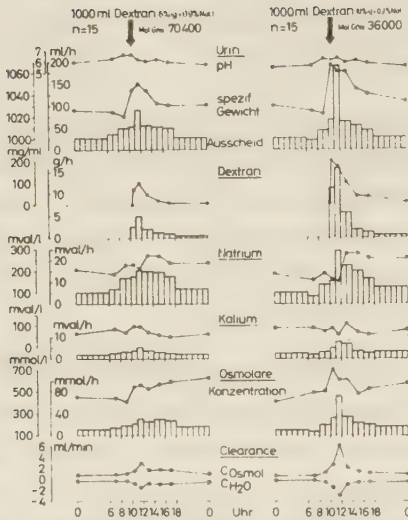


Abb. 6: Die Diureseverhältnisse nach höher- und niedermolekularen Dextraninfusionen.

Vergleicht man die Untersuchungsergebnisse beider Kollektive, so fällt auf, daß nach den niedermolekularen Dextraninfusionen in den ersten beiden Stunden nach den Infusionen die Urinausscheidung 3,9 mal, die Dextranausscheidung 3,7 mal, die Natriumausscheidung 3,9 mal, die osmotische Ausscheidung 4,2 mal so stark wie nach den höhermolekularen Infusionen war. Lediglich die Kaliumausscheidung stieg nur um das 1,7 fache an. Hingegen erhöhte sich die osmolare Clearance ebenfalls um das 3,0 fache, wobei die Clearance des freien Wassers um das 2,6 fache abfiel.

Die Infusionslösungen unterschieden sich jedoch nicht nur in ihrer durchschnittlichen Molekülgröße, sondern auch in ihrer Konzentration. Mit den höhermolekularen Lösungen wurden insgesamt 0,85 mmol und den niedermolekularen Lösungen 2,77 mmol Dextran verabfolgt. Somit war

die infundierte Dextranmenge bei den niedermolekularen Lösungen 3, 2 mal größer als bei den höhermolekularen.

Bisher konnte eindeutig gezeigt werden, daß es sowohl nach höher- als auch nach niedermolekularen Dextranlösungen zu einer vermehrten Diurese kam, zu einer Erhöhung der Natrium-, Kalium- und osmotischen Ausscheidung, sowie zu einem Anstieg der osmolaren Clearance. Die Clearance des freien Wassers fiel dagegen ab.

Neben den Konzentrationen und einzelnen Ausscheidungsraten interessierte die Gesamtausscheidungssituation.

Zur Aufstellung einer Bilanz wurden in der Tabelle 3 die mit den Infusionen verabfolgten Flüssigkeits-, Dextran-, Natrium- und Kaliummengen, sowie die Menge osmotisch wirksamer Moleküle der ausgeschiedenen Größe dieser Stoffe gegenüber gestellt.

Es ergab sich:

Tabelle 3: Bilanz der mit den Infusionen zugeführten und im Urin wieder ausgeschiedenen Stoffe nach höher- und niedermolekularen Dextraninfusionen

Zufuhr		Höhermolekulares Dextran					Niedermolekulares Dextran				
		6 %ig + 0,9 % NaCl					10 %ig + 0,9 % NaCl				
		Mittleres Mol. Gewicht 70 400					Mittleres Mol. Gew. 36 000				
Ausscheidung im Urin		Fallzahl 15					Fallzahl 15				
		Flüssig- Natrium . Kalium Dextran					Flüssig- Natrium Kalium Dextran				
		osm. wirks. Moleküle					osm. wirks. Moleküle				
		ml	mval	mval	g	mosm	ml	mval	mval	g	mosm
	in 1 Stunde (10 ⁰⁰ - 11 ⁰⁰)	1 000	155	-	60	334	1 000	155	-	100	351
	in 2 Stunden (10 ⁰⁰ - 12 ⁰⁰)	146	28	9, 2	7, 1	54	257	35	12, 1	26, 5	106
	in 10 Stunden (10 ⁰⁰ - 20 ⁰⁰)	534	127	25, 8	14, 4	262	641	133	42, 4	44, 7	308
	in 20 Stunden (10 ⁰⁰ - 6 ⁰⁰)	820	195	47, 2	16, 8	364	950	218	69, 7	46, 9	480

Ganz deutlich zeigte sich, daß neben einer überschießenden Natriumexkretion von 25,8 % nach höhermolekularem und 40,6 % nach niedermolekularem Dextran auch mehr osmotisch wirksame Moleküle ausgeschieden wurden, als infundiert. Die Ausscheidung lag nach höhermolekularem Dextran mit 30 mosm/l (8,9 %) über der zugeführten Menge und nach niedermolekularem Dextran sogar 129 mosm/l (39,6 %) darüber.

Da bisher vorwiegend die Mittelwerte der Ergebnisse beider Kollektive miteinander verglichen wurden, interessierten nun zur weiteren Klärung die Beziehungen zwischen den einzelnen Befunden. Sie wurden in Korrelationsdiagrammen dargestellt, zunächst jeweils für die Zeit während und eine Stunde nach Infusionsende. Es wurden Dextran-, Natrium- und Kaliumausscheidung zum spezifischen Gewicht; Dextranausscheidung, Urinmenge zur zugeführten Dextranmenge; Dextran-, Natrium-, Kalium-, osmolare Ausscheidung, osmolare Clearance und die Clearance des freien Wassers zur Urinausscheidung; Urin-, Natrium-, Kalium-, osmolare Ausscheidung, osmolare Clearance und die Clearance des freien Wassers zur Dextranausscheidung; Kalium-, osmolare Ausscheidung, osmolare Clearance und die Clearance des freien Wassers zur Natriumausscheidung; osmolare Ausscheidung, osmolare Clearance und die Clearance des freien Wassers zur Kaliumausscheidung in Beziehung gesetzt.

Die weiteren Beziehungen stellten die durch die Dextraninfusionen hervorgerufenen veränderten Verhältnisse der Ausgangslage gegenüber: Osmotisches U/P-Verhältnis bei Beendigung der Infusion und eine Stunde später zum Ausgangswert.

Abschließend wurden noch osmotisches U/P-Verhältnis während, sowie ein, zwei und vier Stunden nach der Infusion zur jeweiligen Harnvolumenänderung in Beziehung gesetzt.

Die erzielten Ergebnisse ließen sich jedoch nur zu einem Teil verwerten, da sie entweder eine Aussage nicht zuließen, oder bereits Bekanntes nur bestätigten.

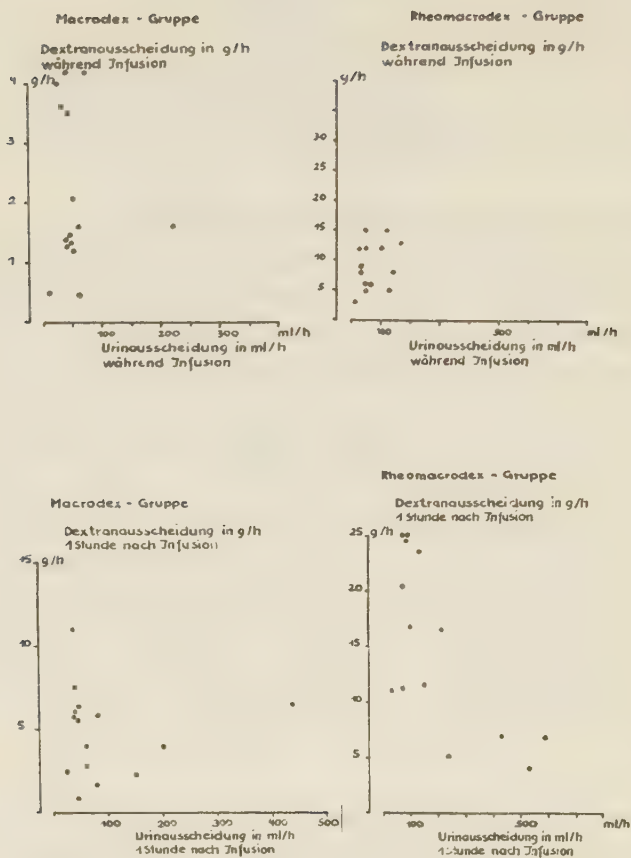


Abb. 7: Beziehung zwischen Urin- und Dextranausscheidung während und eine Stunde nach höher- und niedermolekularen Dextraninfusionen.

In beiden Gruppen wurde in beiden Versuchszeiträumen die Dextranausscheidung mit steigenden Urinmengen kleiner, besonders deutlich ausgeprägt eine Stunde nach Infusionsende.

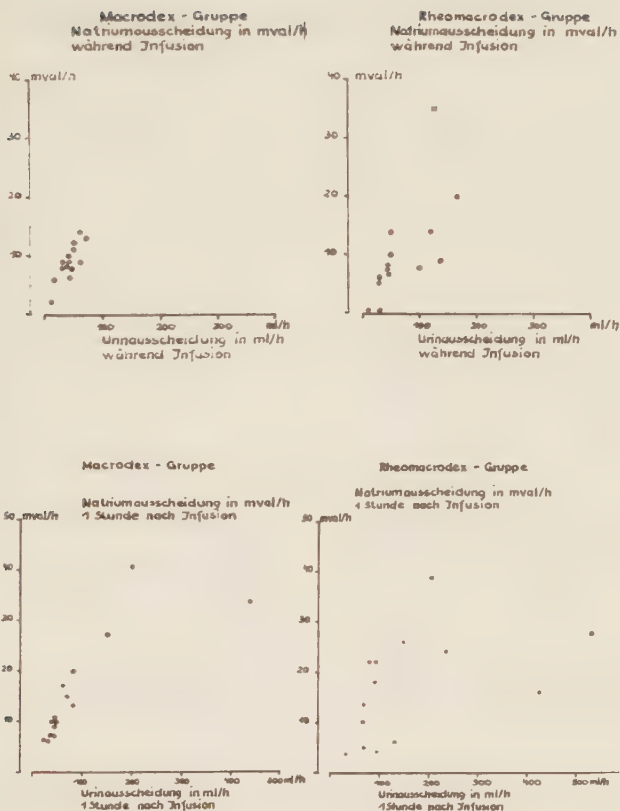


Abb. 8: Beziehungen zwischen Urin- und Natriumausscheidung während der Infusion und eine Stunde nach Infusionsende nach höher- und niedermolekularen Dextraninfusionen

Die Gegenüberstellung zeigte ganz deutlich, daß die ausgeschiedenen Natrium-mengen in beiden Versuchszeiträumen mit wachsenden Harnmengen in beiden Kollektiven sich rasch vergrößerten.

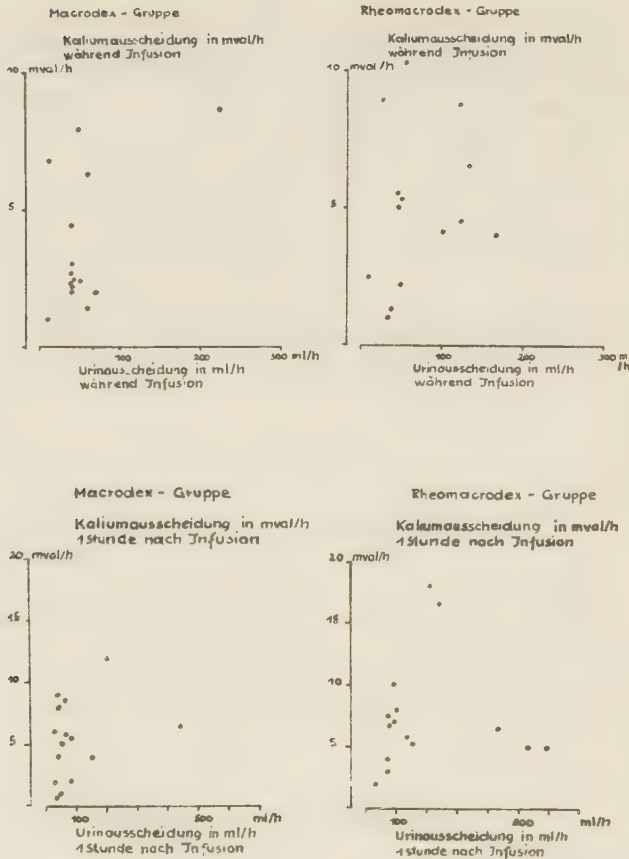


Abb. 9: Beziehung zwischen Urin- und Kaliumausscheidung während der Infusion und eine Stunde nach Infusionsende.

Auch die Kaliumexkretion nahm in beiden dargestellten Versuchsphasen mit steigender Harnausscheidung zu, jedoch nicht in dem Maße wie die Natriumausscheidung. Dies galt für beide Gruppen. Es waren sowohl nach höher- als auch nach niedermolekularem Dextran mehr streuende Fälle vorhanden.

Deutliche Beziehungen ließen sich auch zwischen der Ausscheidung osmotisch wirksamer Moleküle und der Urin-, Natrium- und Kaliumausscheidung nachweisen, dargestellt in Abb. 10.

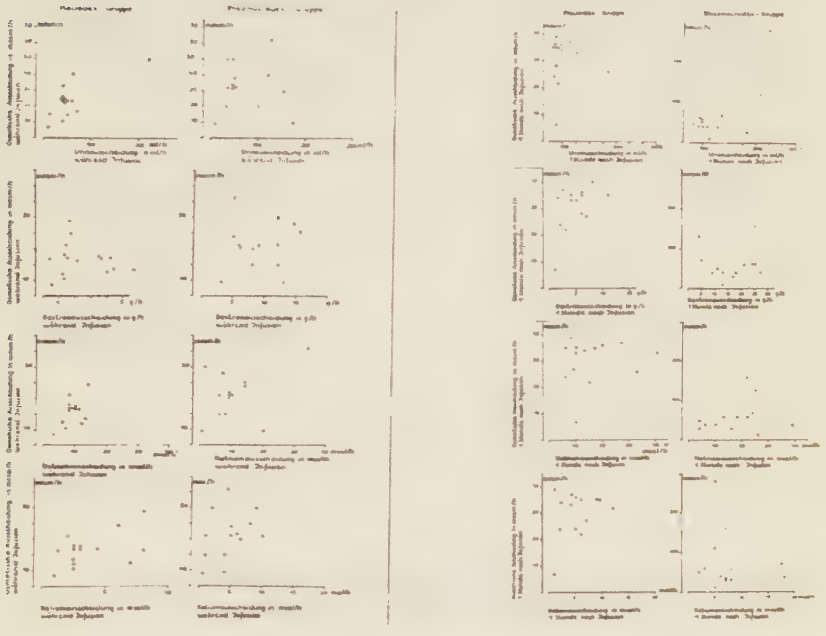


Abb. 10: Beziehung zwischen Urin-, Dextran-, Natrium- und Kaliumausscheidung zur osmotischen Ausscheidung.

Mit steigenden Urin-, Dextran-, Natrium- und Kaliummengen erhöhte sich die osmotische Ausscheidung.

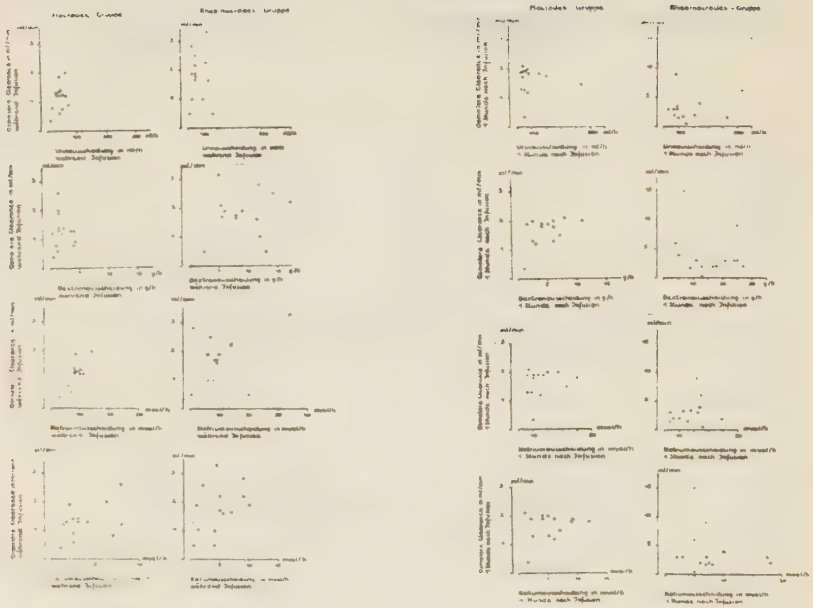


Abb. 11: Beziehung zwischen osmolarer Clearance und Urin-, Dextran-, Natrium- und Kaliumausscheidung.

Besonders während der Infusion wurde in beiden Gruppen deutlich, daß die osmolarer Clearance mit steigenden Urin-, Dextran-, Natrium- und Kaliumwerten anstieg.

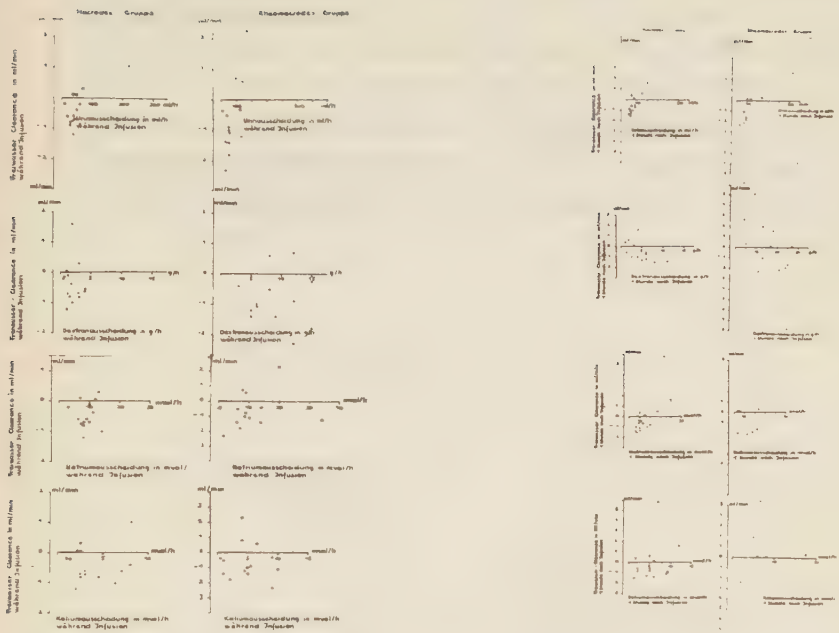


Abb. 12: Beziehung zwischen Clearance des freien Wassers und Urin-, Dextran-, Natrium- und Kaliumausscheidung.

Während und eine Stunde nach Infusionsende näherte sich die Clearance des freien Wassers mit steigenden Urin- und Natriummengen immer mehr positiven Werten, in beiden Gruppen gleich stark ausgeprägt, während zwischen der Clearance des freien Wassers und der Dextran- sowie Kaliumausscheidung keine deutliche Beziehung festgestellt werden konnte.

Das osmotische U/P-Verhältnis (Urinosmolarität/Plasmaosmolarität) stieg in beiden Gruppen bereits während der Infusion an. Nach höhermolekularem Dextran blieb die ansteigende Tendenz bis zur folgenden Nacht erhalten. Das U/P-Verhältnis lag am Ende der Nachperiode um 52,2 % höher als in der Vorperiode. Während nach niedermolekularem Dextran von der Hauptperiode an ein kontinuierliches Absinken des U/P-Verhältnisses beobachtet wurde. Jedoch lag es noch 12,4 % über dem Wert der Vorperiode.

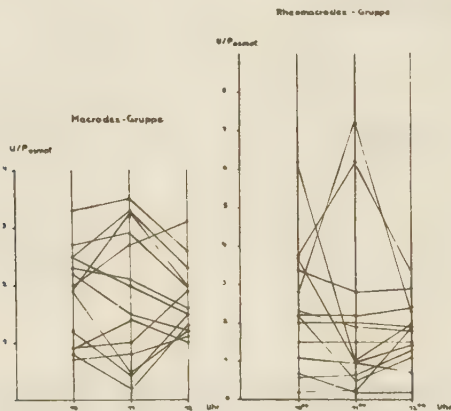
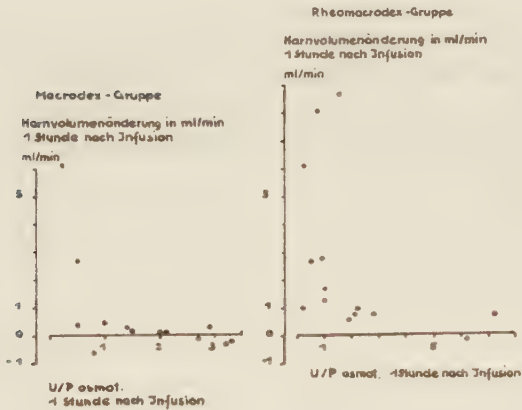
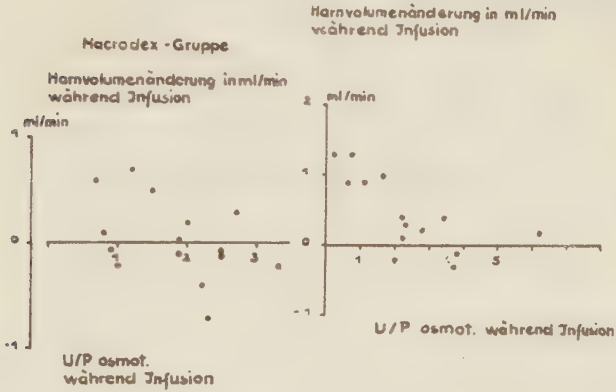


Abb. 13: Osmotisches Ausgangs-U/P-Verhältnis, die Änderung während der Infusion und eine Stunde nach Infusionsende durch die höher- und niedermolekularen Dextraninfusionen.

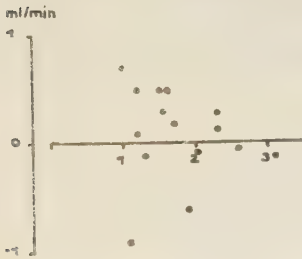
Die Gruppenanalyse ließ sich bei Aufschlüsselung der Einzelfälle weitestgehend bestätigen. Durch die höhermolekularen Dextraninfusionen stiegen die U/P-Verhältnisse bei der Mehrheit der Fälle an und kehrten nicht mehr auf ihre Ausgangswerte zurück.

Nach niedermolekularem Dextran nahm in der Hälfte der Fälle das U/P-Verhältnis ab und die Ausgangswerte wurden bei fast allen annähernd wieder erreicht.

Abb. 14: Beziehung von osmotischem U/P-Verhältnis während der Infusionen, sowie eine und zwei bis vier Stunden nach den Infusionen zur Harnvolumenänderung.

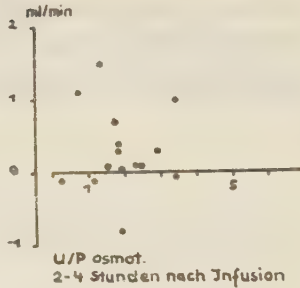


Macrodex - Gruppe
Harnvolumenänderung in ml/min
2-4 Stunden nach Infusion



U/P Osmot.
2-4 Stunden nach Infusion

Rheomacrodex - Gruppe
Harnvolumenänderung in ml/min
2-4 Stunden nach Infusion



U/P Osmot.
2-4 Stunden nach Infusion

Sowohl während der Infusionen, als auch in den beiden folgenden Versuchsabschnitten lagen die stärksten Diuresezunahmen bei niedrigem U/P-Verhältnis. Je größer das U/P-Verhältnis wurde, um so geringer war die Harnvolumenzunahme. Am ausgeprägtesten erschien dies eine Stunde nach Infusionsende.

DISKUSSION

In den vorliegenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die im Blutserum zirkulierende Gesamtmenge an Albuminen nach höhermolekularen Dextraninfusionen leicht anstieg, sich nach niedermolekularem Dextran dagegen etwas verringerte. Die Globuline zeigten eine gleichmäßige Vermehrung aller Fraktionen. Daraus ergab sich keine wesentliche Verschiebung des Albumin-Globulin-Verhältnisses. Doch zeigte sich eine eindeutige Zunahme des Gesamteiweißes, obgleich mit den Infusionen kein Eiweiß zugeführt wurde. Diese Gesamteiweißzunahme betrug nach niedermolekularem Dextran 20 g, nach höhermolekularem dagegen 31 g (ZITZMANN). Auch SCHWARTZKOPFF fand nach höhermolekularen Dextraninfusionen eine Zunahme der Eiweißmenge um 29 g. Da BERSON; MOWRY und Mitarbeiter; GRÖNWALL und Mitarbeiter sowie HARTMANN vermuteten, daß der Eiweißzunahme ein gestörter Eiweißumsatz (Abbau) wegen der Inanspruchnahme des RES durch das Makromolekül Dextran zu Grunde liegt, markierte SCHWARTZKOPFF daraufhin Albumin mit Evans Blue und fand lediglich einen anfangs beschleunigten Albuminaustausch mit dem extravasculären Albumin. Eine Verzögerung des Albuminabbaus konnte er nicht finden. KOZOLL; FEIGAN; GROPPER und Mitarbeiter, sowie OEFF bestätigten ebenfalls die Zunahme des Gesamteiweißes. OEFF vermutete, und SCHWARTZKOPFF schloß sich auf Grund eigener Untersuchungen dieser Meinung an, daß der eingangs erwähnte Eiweißaustausch nach einer Richtung hin gestört würde. Einmal könnten Dextranmoleküle schneller als Eiweißmoleküle die Kapillarwände passieren und ihnen so den Austritt verlegen. Zum anderen sei es den extravasculären Dextranmolekülen möglich, den onkotischen Druck im Gewebe zu erhöhen und die Konzentration der Kolloidmoleküle auf beiden Seiten der Kapillarwand zu verringern, wodurch der Eiweißaustritt gehemmt werde. Der Eiweißstrom in die Blutbahn finde dagegen ungehindert statt.

ELIASSON berichtete, daß der onkotische Druck nach Dextraninfusionen abhängig vom Molekulargewicht des verabfolgten Dextrans war. HINT teilte in diesem Zusammenhang mit, daß die kolloid-osmotische (onkotische) Wirkung von Dextranfraktionen mit kleineren Molekülen in dem Maße abnimmt, wie diese Moleküle durch Diffusion und Filtration aus der Gefäßbahn ins Gewebe abwandern. Da die Diffusionsgeschwindigkeit dieser Moleküle durch die Kapillarwand relativ gering ist, käme es selbst bei sehr niedermolekularen Fraktionen mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 10 000 erst nach Stunden zu einem osmotischen Gleichgewicht.

Die Osmolarität des Blutes wurde in den vorliegenden Untersuchungen eine Stunde nach Infusionsende durch die nieder- und höhermolekularen Dextraninfusionen nicht wesentlich beeinflusst. Bei nierengesunden, wie bei essentiellen Hypertonikern und Patienten mit Glomerulonephritis konnten KLÜTSCH und Mitarbeiter am Ende der Infusion, bzw. 20 Minuten post infusionem eine leichte Abnahme der Plasmaosmolarität feststellen.

Mit der von ZITZMANN unter den gleichen Versuchsvoraussetzungen festgestellten Blutmengenvermehrung um 20 % des Ausgangsvolumens stellte sich natürlich die Frage nach den Ursachen für die Diurese. Zunächst könnte man an eine Volumenregulation über den von GAUER und HENRY beschriebenen Diuresereflex denken. Nach den Untersuchungen der GAUER'schen Schule wirkt eine Blutvolumenvermehrung auf alle Baroreceptoren des Organismus als Dehnungsreiz, der über Vagusfasern zentralwärts geleitet wird. Danach würde die Adiuretinausschüttung gehemmt und vermehrt Wasser ausgeschieden. Dabei kommt es zu einem Anstieg der Clearance des osmotisch freien Wassers mit entsprechendem Abfall des osmotischen U/P-Verhältnisses. BERGSTRÖM, der nach Dextran-Kochsalzlösungen keine, nach Dextran-Glucose-Lösungen jedoch eine starke Diuresevermehrung fand, erklärte seine Beobachtungen

auch über eine verminderte Adiuretinausschüttung, jedoch nicht auf Grund einer Volumenregulation, wie GAUER, sondern ausgelöst durch den Abfall der Natriumkonzentration im Plasma nach Dextran-Glucose-Lösungen. Nach Dextran-Kochsalz-Lösungen blieb die Natriumkonzentration in seinen Versuchen unverändert.

Die Harnmenge war bei den vorliegenden Untersuchungen nach niedermolekularen Dextraninfusionen größer als nach höhermolekularen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch GELIN und ELIASSON, während MURPHY und GAGNON keine Zunahme des Urinflusses feststellten. KLÜTSCH und Mitarbeiter beobachteten weiterhin nach 500 ml niedermolekularem Dextran eine initiale Antidiurese, die möglicherweise auf dem hohen onkotischen Druck des niedermolekularen Dextrans beruhe (ELIASSON). Auch HALLWACHS stellte den geringsten diuretischen Effekt nach niedermolekularem Dextran fest, während nach Haemaccel und Plasma, sowie nach höhermolekularem Dextran eine gute Diurese eintrat. Die Harnmengenzunahme war in den vorliegenden Untersuchungen nach niedermolekularen Dextraninfusionen größer als nach Gelatineinfusionen (LANG). Auch nach anderen Plasmaexpanderinfusionen berichteten die Autoren von einer Zunahme des Urinflusses. GÖLTNER und SCHWALM fanden in vorausgegangenen Untersuchungen nach Plasma und Periston eine vermehrte Diurese. HEIDLAND und Mitarbeiter beobachteten nach pasteurisiertem Plasmaprotein (PPL), nach 5 %igem Albumin, nach Macrodex (Dextran mit einem Molekulargewicht von 22 700) und nach Gelifundol einen Anstieg des Harnminutenvolumens.

Während der vermehrten Harnausscheidung waren die spezifischen Gewichte nach höher- und niedermolekularen Dextraninfusionen sehr hoch. Sie lagen nach niedermolekularem Dextran bei 1066, nach höhermolekularem bei 1055. Diese hohen spezifischen Gewichte könnten zunächst eine erhöhte Konzentrationsleistung der Nieren vortäuschen und somit zu Fehlschlüssen führen. Sie wurden aber im wesentlichen durch die

ausgeschiedenen Dextrane hervorgerufen, worauf auch andere Autoren hingewiesen haben (4, 24, 66, 68). Auf eine Wasserdurese, infolge ADH-Hemmung nach GAUER oder BERGSTRÖM konnte nicht geschlossen werden. Die hohen spezifischen Gewichte der Urine auf Grund der enthaltenen Dextrane ließen dies nicht zu. Um nun den inneren Zusammenhängen der Regulation näher zu kommen, wurde die renale Natrium- und Kaliumexkretion, die osmotische Ausscheidung, die osmolare Clearance und die Clearance des freien Wassers, sowie das osmotische U/P-Verhältnis geprüft. Die beiden letzten gelten als Index für die Aktivität des harnkonzentrierenden Mechanismus der Niere, wobei die Clearance des freien Wassers ein Maß für die Wasserbewegungen während der Harnkonzentrierung im distalen Nephron ist (RUCHBORN).

Die Natriumelimination wurde mit wachsenden Urinmengen schnell größer. Sie stieg nach höhermolekularem Dextran um 33,5 %, nach niedermolekularem Dextran um 176,5 % an. In beiden Gruppen lag sie 20 Stunden nach der Infusion über der mit den Infusionen zugeführten Menge von 155 mval. Nach höhermolekularem Dextran hatten in 20 Stunden 40 mval (25,8 %) mehr und nach niedermolekularem Dextran sogar 63 mval (40,6 %) mehr Natrium als zugeführt den Organismus über die Nieren wieder verlassen.

GELIN und MARTINOVIC bestätigen nach niedermolekularen Dextraninfusionen die vermehrte Natriumausscheidung, die sich etwa nach 24 Stunden normalisierte. LANG fand nach 1 000 ml Gelatine, SCHWARTZKOPFF und RENSCH nach Infusion von physiologischer Kochsalzlösung eine Zunahme der Natriumausscheidung.

Die Kaliumausscheidung war, obgleich kein Kalium zugeführt wurde, in beiden Versuchskollektiven ebenfalls erhöht, und zwar etwa um das Doppelte. Diese Ergebnisse konnten in die anderer Autoren eingereiht werden (GELIN, MARTINOVIC, LANG, SCHWARTZKOPFF), während KLÜTSCH nach niedermolekularem Dextran auch hier wie bei der Natriumausscheidung einen leichten Rückgang beobachtete.

Für die vermehrte Kaliumausscheidung gibt es noch keine befriedigende

Erklärung. Sie läßt sich am ehesten mit einer Zunahme der Gesamtkaliummenge im intravasalen Raum erklären, die dadurch zustande kommt, daß die Kaliumkonzentration des Blutes durch die Infusion erniedrigt wird, und zum Ausgleich intracelluläres Kalium in die Gefäßbahn einwandert, um die erfolgte Verdünnung wieder zu normalisieren.

Mit der Natrium- und Kaliumausscheidung lief die Ausscheidung aller osmotisch wirksamen Moleküle parallel.

BOYLAN und Mitarbeiter sahen die Ursache für ein gleichzeitiges Ansteigen der Wasser- und Salzausscheidung in einer Reagibilität des Hypophysen - Zwischenhirn - Systems durch unterschiedliche Vorhydrierungen und auch ARNDT und Mitarbeiter konnten bei Dehnung des linken Vorhofs eine Abhängigkeit der Ausscheidung vom Konzentrierungszustand der Niere, die ihrerseits vom Hydrierungszustand des Untersuchungsgutes beeinflußt wird, in einigen ihrer Experimente feststellen. Als Beziehungspunkt für den Hydrierungsgrad des Untersuchungsgutes wurde das osmotische Ausgangs-U/P-Verhältnis genommen und seine Werte mit denen nach den Infusionen verglichen. Dabei bestand in der Mehrzahl der Einzelfälle in beiden Gruppen ein Anstieg, besonders ausgeprägt nach den höhermolekularen Infusionen, wobei die osmotischen Ausgangs-U/P-Verhältnisse nach den Infusionen nicht mehr auf ihre Ausgangswerte zurückkehrten.

Gleichzeitig bestand eine Zunahme der osmolaren Clearance nach höher- und niedermolekularen Dextraninfusionen, während die Clearance des freien Wassers zur gleichen Zeit abfiel. Noch in der auf die Infusionen folgenden Nacht war die Clearance des freien Wassers erniedrigt. Diese Befunde stehen in Einklang mit den Beobachtungen von KLÜTSCH, der nach niedermolekularem Dextranebenfalls einen leichten Anstieg der osmolaren Clearance bei gleichzeitigem Abfall der Clearance des freien Wassers fand.

Die vorliegenden Befunde lassen nicht auf eine verminderte Adiuretinproduktion schließen, denn während des Anstiegs der Urinausscheidung

nahm die Clearance des freien Wassers sogar ab. Trotz des von ZITZ-MANN nachgewiesenen Anstiegs des Blutvolumens nach höher- und niedermolekularen Dextraninfusionen kann die Diurese auch nicht über eine Volumenregulation nach GAUER erklärt werden.

Die nach Dextraninfusionen auftretende vermehrte Urinausscheidung muß vielmehr als eine osmotische Diurese angesehen werden, vergleichbar der osmotischen Diurese nach Mannitol-Infusionen, wie sie von CHENEY, GOLDSMITH, WESSON und ZAK beschrieben wurde. Denn mit der Harnflut konnte gleichzeitig eine deutliche Erhöhung der osmolaren Clearance festgestellt werden. CHENEY und Mitarbeiter beobachteten nach 500 ml 20 %igem Mannitol neben einer vermehrten Urin-, Natrium-, Kalium- und osmotischen Ausscheidung einen Anstieg der osmolaren Clearance bei gleichzeitigem Abfall der Clearance des freien Wassers.

ARNDT und Mitarbeiter weisen jedoch daraufhin, daß eine vermehrte Harnausscheidung gelegentlich auch bei sicher volumenbedingten Diurese (Unterdruck-, Überdruckatmung, Ballondehnung) auf einer Zunahme der osmotischen Clearance beruhen kann, wobei sogar die Clearance des freien Wassers abnimmt. Der Grund dafür sei unbekannt. Sie fanden aber Hinweise dafür, daß eine Konkurrenz zwischen Volumen- und Osmoregulation bestehe, dabei käme es bei normalem oder erhöhtem Volumen zu einem Überwiegen der Osmoregulation. Die Auslösung einer volumenbedingten Diurese dagegen sei relativ schwierig, weil die Volumenregulation meist von der Osmoregulation überspielt werde.

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegenden Untersuchungen beschäftigten sich mit der Beeinflussung des Verhältnisses von Albuminen zu Globulinen im Blutserum nach Dextraninfusionen, sowie mit der Änderung der Serumosmolarität. Außerdem wurde neben der Urinausscheidung der renalen Dextran-, Natrium- und Kaliumausscheidung, sowie der Ausscheidung aller osmotisch wirksamen Moleküle und der Änderung der osmolaren Clearance nebst der Clearance des freien Wassers nachgegangen.

Dazu erhielten je 15 gesunde Frauen 1 000 ml einer höhermolekularen (MG 70 400) bzw. einer niedermolekularen (MG 36 000) Dextran-Kochsalzlösung. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 60 min. = 16,7 ml/min.

Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

1. In beiden Gruppen trat keine wesentliche Verschiebung des Albumin-Globulin-Verhältnisses im Blutserum ein. Jedoch nahm die Gesamtmenge beider Fraktionen zu und führte so zu einer Erhöhung des zirkulierenden Gesamteiweißes um 20 bzw. 31 g.
2. Die Osmolarität des Blutserums änderte sich nach höher- und niedermolekularen Dextraninfusionen kaum.
3. Nach der Infusion von 1 000 ml höher- wie niedermolekularer Dextranlösung setzte eine vermehrte Urinausscheidung ein, die nach höhermolekularem Dextran um das 1,7 fache, nach niedermolekularem um das 4,4 fache gegenüber der Vorperiode anstieg.
4. Das spezifische Gewicht des Urins lag infolge der enthaltenen Dextrane sehr hoch (1066).
Dabei verließen die höhermolekularen Dextrane den Organismus langsamer als die niedermolekularen. In den ersten beiden Stunden nach Infusionsbeginn wurden 12 %, nach 20 Stunden 28 % der zugeführten

Menge über die Nieren wieder ausgeschieden.

Die wesentlich raschere Ausscheidung des niedermolekularen Dextrans zeigte sich darin, daß zum ersten Zeitpunkt bereits 26 % und zum zweiten 47 % der infundierten Menge den Organismus wieder verlassen hatten.

5. Die Natriumelimination nahm nach höhermolekularem Dextran um 33,5 %, nach niedermolekularem um 176,5 % zu.
6. Die Kaliumexkretion war in beiden Gruppen etwa um das Doppelte erhöht.
7. Die Ausscheidung aller osmotisch wirksamen Moleküle im Urin stieg nach höhermolekularen Dextraninfusionen um 58,1 %, nach niedermolekularen um 254,6 % an.
8. Die osmolare Clearance erhöhte sich nach höhermolekularem Dextran um 148,6 %, nach niedermolekularem Dextran dagegen um 415,5 %, bei gleichzeitigem Abfall der Clearance des freien Wassers in der erstgenannten Gruppe um 353,5 %, in der zweitgenannten um 526,0 %. Das osmotische U/P-Verhältnis stieg in beiden Gruppen an.
9. Als Ursache für die starke Urinausscheidung muß eine osmotische Diurese angenommen werden.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. H. Schwalm für die freundliche Überlassung des Themas meinen Dank aussprechen.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. E. Göltner danke ich von ganzem Herzen für seine wertvollen Hinweise und Anregungen, besonders aber für die stete Hilfsbereitschaft während der Durchführung und Auswertung der Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AMBERSON, W. B. : Blood Substitutes.
Biol. Rev. 12, 48 (1937)
2. ANDERSON, C. K. : Blutersatzmittel.
Ann. Coll. Surg., England, 14, 50-60 (1954)
3. ARNDT, J. O. ,
H. REINECK,
O. H. GAUER:
Ausscheidungsfunktion und Haemodynamik
der Nieren bei Dehnung des linken Vorhofs
am narkotisierten Hund.
Pflügers Archiv 277, Heft 1, 1-15 (1963)
4. ARTURSON, G. ,
K. GRANAT,
L. THOREN,
W. WALLENIUS:
The renal excretion of low molecular
weight dextran.
Acta chir. scand. 127, 543-551 (1964)
5. BAYLISS, W. M. : The Action of Gum Acacia on the
Circulation.
J. Pharmacol. (Am.) 15, (1920)
6. BERGSTRÖM, J. ,
H. BUCHT,
J. EK,
B. JOSEPHSON,
L. WERKÖ:
The Effect of Intravenous Infusion of
Large Quantities of Dextran Solution
on Kidney Funktion in Man.
Scand. J. Clin. and Lab. Invest. 11, 82-96
(1959)
7. BLUDAU, W. ,
L. LENDLE:
Plasmagel als Plasma-Ersatzflüssigkeit.
Med. pharm. Mitteilungen, Melsungen,
Heft 90
8. BOYLAN, J. W. ,
D. E. ANTKOWIAK:
Saluretic effect of antidiuretic hormone
(ADH) inhibition in the hydropenic state.
J. clin. Invest. 37, 879 (1958)
9. BOYLAN, J. W. ,
D. E. ANTKOWIAK:
Mechanism of diuresis during negativ
pressure breathing.
J. appl. Physiol. 14, 116 (1959)
10. BUCHBORN, E. : Zur Endokrinologie des distalen Nephron,
II. Mitteilung
ADH-Plasmaspiegel und konzentriative
Nierenleistungen.
Klin. Wschr. 39, Heft 1, 19 (1961)

11. BREWER, D. B. : Renal Clearances of Dextrans of Varying Molecular Weight.
Proc. Soc. Exp. Biol. 44, 561 (1951)
12. BRYAN, G. C. , Dextran and Pneumococcus Polysaccharide Crossreactivity in Skin Tests and Serum Tests.
J. SCUDDER: Ann. New York Acad. Sc. 55, 477 (1952)
13. BULL, J. P. , Dextran as a plasma substitute.
C. RICKETTS, Lancet, I, 134 (1949)
J. R. SQUIRE,
W. D. MAYCOK,
J. S. L. SPAONER,
P. L. MALLISON,
J. C. PATTERSON:
14. CLARK, C. W. : Effects of Intravenous Injections of a Colloid (Gelatin), upon Rabbits Sera.
J. Immun. (Amer.) 3, 147-156 (1918)
15. CHENEY, F. W. , Mannitol Induced Diuresis,
P. W. RAND, Its Effect on Serum and Urine Sodium Con-
J. R. LINCOLN: centration.
Arch. of Surg. 88, 197-205 (1964)
16. DICK, M. W. , Acacia in the Treatment of Nephrosis.
E. WARWEG, J. Amer. med. Assoc. 105, 654 (1935)
M. ANDERSCH:
17. EICHLER, O. , Über die Ausscheidung von Harnstoff nach
J. APPEL, Gabe von physiologischer Kochsalzlösung
H. DAHM: und Dextran bei Hunden.
Klin. Wschr. 32, Heft 5/6 (1954)
18. ELIASSON, R. : Low Molecular Weight Dextran, Symposium,
Royal Society of Medicine London, Febr. 1,
5-6 (1963)
19. FEIGAN, G. A. , Physiological properties of plasma sub-
J. M. CRISMON, stitutes.
G. MARKUS: Annual Interim Progress Report, NRC,
Stanford Univ. (1952)
20. FLEMING, J. W. , Effects of Intravenous Administration of
W. H. CARGILL, Dextran on Renal Funktion.
W. L. BLOOM: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 79, 604-606 (1952)

21. FRIBERG, U.,
W. GRAF,
B. ABERG: On the Histochemistry of Partly
Hydrolysed, Bacterial Dextran.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 3, 221-228 (1951)
22. GAUER, O. H.,
J. P. HENRY: Beitrag zur Homöostase des extraarteriellen
Kreislaufs. Volumenregulation als unabhängiger
physiologischer Parameter.
Klin. Wschr. 34, 356 (1956)
23. GAUER, O. H.: Persönliche Mitteilungen
24. GELIN, L. E.: Effect of Low Viscous Dextran in the
Early Postoperative Period.
Acta Chir. Scand. 122, 333-335 (1961)
25. GELIN, L. E.: Flüssigkeitsersatz im Schock.
Schock - ein int. Symposium, K. D. Bock,
Basel
26. GELIN, L. E.: Low Molecular Weight Dextran
Symposium, Royal Society of Medicine,
London, Febr. 1, 5, 67-68 (1963)
27. GELIN, L. E.,
E. PERSSON,
B. ZEDERFELDT: Influence of Low Viscous Dextran on the
Elektrolyte Balance in Healthy Subjects.
Acta Chir. Scand. 122, 329-332 (1961)
28. GELIN, L. E.,
L. SÖLVELL,
B. ZEDERFELDT: The Plasma Volume Expanding Effect
of Low Viscous Dextran and Macrodex.
Acta Chir. Scand. 122, 309-323 (1961)
29. GERGELEY, J.,
L. MITUSOVA: Proteids in Biol. Fluids.
VII Collog. Bruges, 305 (1959)
30. GOLDENBERG, U.,
R. CRANE,
H. POPPER: Effect of Intravenous Administration of
Dextran, a Macromolecular Carbohydrate
in Animals.
Am. J. clin. Path. 17, 939 (1947)
31. GOLDSMITH, C.,
F. C. RETOR,
D. W. SELDIN: Evidence for a Direct Effect of Serum
Sodium Concentration on Sodium Reabsorption.
J. clin. Invest. 41, 850-858 (1962)
32. GOWDEY, C. W.,
I. E. YOUNG: Cardiorenal Effects of Large Infusions
of Dextrans in Dogs.
Can. J. Bioch. Physiol. 32, 559-566 (1954)

33. GÖLTNER, E.,
F. LANG: Blutmenge und Diurese nach Gelatine-
Infusion.
Med. Welt, Nr. 23, 1276-1284 (1964)
34. GÖLTNER, E.,
H. ZITZMANN,
C. FUCHS: Kreislauf-, Blut- und Diureseverhältnisse
nach Dextraninfusionen.
Med. Welt, Nr. 12, 594-599 (1965)
35. GRABAR, P.: Reactions de divers serums normaux avec
des substances macromoleculaires
naturelles ou synthetiques.
Ann. Inst. Pasteur 88, 11 (1955)
36. GRASSMANN, W.,
H. HANNIG: Ein quantitatives Verfahren zur Analyse
der Serumproteine durch Papierelektrophorese.
Sonderdruck aus "Hoppe-Seyler's Ztschr. f.
physiol. Chem." 290, (1952)
37. GROPPER, A. L.,
L. G. RAISZ,
W. H. AMSPACHER: Plasma Expanders.
Surg. Gynec. Obstet. (Int. Abstr. Surg.)
95, 521 (1951)
38. GROTTÉ, G.,
R. C. KNUTSON,
J. L. BOLLMAN: The Diffusion of Dextran of Different
Molecular Sizes in the Lymph and Urine.
J. Lab. clin. Med. 38, 577 (1951)
39. GRÖNWALL, A.,
B. INGELMAN: Untersuchungen über Dextran und sein Ver-
halten bei parenteraler Zufuhr I.
Acta Chir. Scand. 7, 97 (1944)
40. GRÖNWALL, A.,
B. INGELMAN: Untersuchungen über Dextran und sein Ver-
halten bei parenteraler Zufuhr II.
Acta Chir. Scand. 9, 1 (1945)
41. GRÖNWALL, A.,
H. HINT,
B. INGELMAN,
G. WALLENIUS,
O. WILANDER: Renal Excretion and Molecular Size
Distribution of Dextran.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 4, 363 (1952)
42. GRUBER, U. F.,
J. SIEGRIST: Der Volumeneffekt verschiedener Plasma-
ersatzstoffe.
Sonderdruck aus "Langebecks Archiv und
Dtsche. Ztschr. f. Chir." 301, 128-135 (1962)
43. GRÜNERT, R. D.,
K. OEFF,
H. SCHULZE: Eigenschaften und Indikationen von
Rheomacrodex.
Anästhesist 11, 302-305, Heft 9 (1962)

44. HAHN und
Mitarbeiter: Anaphylaktoide Reaktionen durch künstliche
Blutersatzstoffe.
Arch. exper. Path. Pharmac. 222, 603 (1954)
45. HALLWACHS, O.: Kolloidale Volumenersatzmittel.
Genese und Therapie des hämorrhagischen
Schocks, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart,
187 (1965)
46. HAUSCHILD, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxiko-
logie.
VEB Georg Thieme Verlag, Leipzig, 3. Auflage,
246-252 (1961)
47. HECHT, G.,
H. WEESE: Periston, ein neuer Blutflüssigkeitseratz.
Münch. Med. Wschr. 85, 11 (1943)
48. HEHRE, E. J.,
J. Y. SUGG,
J. M. NEILL: The Serological Activity of Dextran.
Ann. New York Acad. Sc. 55, 467 (1952)
49. HEIDLAND, A.,
K. KLÜTSCH,
K. W. SCHNEIDER,
A. G. GATHOF: Die Wirksamkeit verschiedener Plasma-
expander auf Nierenhämodynamik und
Blutvolumen.
10. Europäischer Hämatologen-Kongreß,
Straßburg (1965)
50. HINT, H. C.: Colloid osmotic effect and capillary
permeability in isolated perfused rabbits ear.
III. Europ. Konferenz über Mikrozirkulation,
Jerusalem (1964)
51. HOGAN, J. J.: The Intravenous Use of Colloidal (Gelatin)
Solution in Shock.
J. Amer. med. Assoc. 64, 721 (1915)
52. HOWARD, J. M.,
C. T. TENG,
R. K. LOEFFLER: Studies of Dextran of Various Molecular
Sizes.
Ann. Surg. 143, 369 (1956)
53. HUEPER, W. C.: Polyvinylalcohol Storage Disease.
Amer. J. Path. 15, 644 (1939)
54. KABAT, E. A.,
D. BERG: Production of Precipitins and Cutaneous
Sensitivity in Man by Injections of Small
Amounts of Dextran.
Ann. New York Acad. Sc. 55, 471 (1952)

55. KLEINSCHMIDT, A.: Persönliche Mitteilungen
56. KLÜTSCH, K.,
A. HEIDLAND,
H. KAMMERER: Nierenfunktion nach Infusion von
niedermolekularem Dextran.
Med. Klinik, 60, Nr. 12, 464-466 (1965)
57. KOSTER, K. H.,
M. SCHWARTZ,
V. SELE,
E. SINDRUP: Experimentelle untersogelser over dextran-
infusioners effect pa blodets volumen.
Nord. med. 56, 1467, Nr. 40 (1956)
58. KOZOLL, D. D.,
B. W. VOLK,
F. STEIGMANN,
H. POPPER: Pectin Excretion Studies in the Human
Beeing.
J. Lab. clin. Med. 31, 30 (1946)
59. LANG, F.: Blutvolumen und Diurese nach Gelatine-
infusion.
Inaug. Diss. Würzburg (1963)
60. MARTINOVIC, N.: Low Molecular Weight Dextran
Symposium, Royal Society of Medicine,
London, 44-45 (1963)
61. MAURER, P. H.: Dextran, an Antigen in Man.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 83, 879 (1953)
62. METCALF, R. G.,
W. B. HAWKINS: Plasma Protein, Bile Salt and Cholestrol
Metabolime as Influcny by Multiple Injections
of Gum Acacia in Bile Fistula Dogs.
Amer. J. Path. 15, 429 (1939)
63. METCALF, W.,
C. M. ROUSSELOT: A Simple, Acurate and Rapid Method for the
Quantitative Dertimation of Dextran
in Blood and Urine.
J. Lab. Clin. Med. 40 (1952)
64. NEUMANN, B.: Experimentelle Beiträge zum Studium des
Blutverlustes. II. Die Veränderungen der Eiweiß-
werte und des osmotischen Druckes im Serum
und das Auftreten junger Erythrozyten.
Arch. klin. Chir. 172, 529 (1921)
65. NONNENBRUCH, C. W.: Untersuchungen über die Blutkonzentration.
Arch. exper. Path. 91, 218 (1921)
66. OEFF, K.: Über den Wirkungsmechanismus von kolloiden
Plasmaersatzmitteln.
Anästhesist 8, Heft 2, 45-55 (1959)
67. OSTEN, W.: Die Behandlung des Schocks durch Plasma-
expander.
Anästhesist 8, 34 (1959)

68. RABELO, A.,
M. S. LITWIN,
M. P. BRADY,
F. D. MOORE: A Comparison of the Effects of Several
Osmotic Diuretic Agents after Acute
Hemorrhage in the Dog.
Surg. Gynec. Obstet. 115, Nr. 6 (1962)
69. REIN, H.,
M. SCHNEIDER: Physiologie des Menschen
13./14. Auflage, Springer Verlag, Berlin,
Göttingen, Heidelberg, 6, 14 (1960)
70. REMMER, H.: Fehlerquellen bei der Plasmavolumenbe-
stimmung.
Klin. Wschr. 28, 566-569 (1950)
71. RICKETTS, C. R.,
L. LORENZ,
W. D. A. MAYCOCK: Molecular Composition of Dextran Solutions
for Intravenous Use.
Nature (London) 165, 770 (1950)
72. ROSSIUS, L.: Ein tierexperimenteller Beitrag zur Frage
der Bluttransfusion.
Arch. klin. Chir. 137, 583 (1925)
73. SCHNEIDER, K. W.: Kurz- und langfristige Blutvolumenänderungen
nach Infusion von Erythrozytenkonzentrat und
modernen Plasmaexpandern unter Verwendung
des Volemetron-Gerätes.
Bibl. haemat. 20, 159-168 (Karger, Basel,
New York 1965)
74. SCHNEIDER, K. W.,
G. BECKER: Les changement des volumes plasmatiques
et erythrocytaires après transfusion de 500 ml
d'érythrocytes lavés et d'un litre de Rhéo-
macrodex et d'Hémaccel.
Sangre 9, 377-381 (1964)
75. SCHNEIDER, K. W.,
G. BECKER,
L. NOWICKI: Modifications des volumes plasmatiques et
globulaire après perfusion d'un litre de
Rhéomacrodex d'un litre d'Haemaccel et
transfusion de 500 ml d'hématies.
Cahiers d'Anesthésiologie 3, Tome 12 (1964)
76. SCHWALM, H.: Die Transfusion von konserviertem Blut in
der Geburtshilfe und Gynäkologie.
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1952)
77. SCHWALM, H.,
E. GÖLTNER: Bluttransfusion und Diurese.
Ergebnisse der Bluttransfusionsforschung II.
Bibliotheca Hämatologica, Bericht der
5. Deutschen Bluttransfusionskonferenz in
Bochum (Dez. 1955)

78. SCHWARTZKOPFF, W.: Zur Wirkung von Dextran als Plasmaexpander.
Ztschr. f. klin. Med. 157, Heft 2, 156-166 (1962)
79. SCHWARTZKOPFF, W.,
H. RENSCH: Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß
von physiologischer Kochsalzlösung und Dextran
auf das Verhalten des Plasmavolumens.
Chirurg 32, 293-298 (1961)
80. SHELburnE : Rational Use of Acacia in Treatment of the
Nephrotic Syndrome.
J. Amer. med. Assoc. 110, 1173 (1938)
81. STARLING, E.: On the Absorbtion of Fluids from the Connec-
tive Tissue Spaces.
J. Physiol. (Brit.) 19, 312 (1895/96)
82. STUDDIFORD, W. E.: Severe and Fatal Reactions Following the
Intravenous Use of Gum Acacia Glucose
Infusions.
Surg. Gynec. Obstet. 64, 772 (1937)
83. THORSEN, G.: The Use of Dextrans as Infusion Fluids.
Surg. Gynec. Obstet. 109, 43-52 (1959)
84. THRON, H. L.: Persönliche Mitteilungen
85. WALLENIUS, G.: Renal Clearance of Dextran as a Measure of
Glomerular Permeability.
Acta Soc. Med. upsalien, Suppl. 4, (1954)
86. WASSERMANN, K.,
L. LOEB,
H. S. MEYERSON: Capillary Permeability to Macromolecules.
Circul. Res. 3, 594 (1955)
87. WESSON, L. G.,
M. P. ANSLOW: Effect of Osmotic and Mercurial Diuresis on
Smultaneous Water Diuresis.
Amer. J. Physiol. 170, 255-269 (1952)
88. WITHAM, A. C.,
J. W. FLEMING,
W. L. BLOOM: The Effect of the Intravenous Administration
of Dextran on Cardiac Output and Other
Circulatory Dynamics.
Veterans Administration, 897-902 (1951)
89. WOLLHEIM, E.: Bluttransfusion und Blutmenge.
Ergebnisse der Bluttransfusionsforschung.
III. Fasc. 6 (1957)
90. WOLLHEIM, E.: Zur Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge.
Zschr. f. klin. Med. 108, 463 (1928)

91. WOLLHEIM, E.,
K. W. SCHNEIDER,
J. ZISSLER,
M. EIFERT: Veränderungen der aktiven Plasma- und Blut-
menge nach Plasma- und Bluttransfusionen.
Cardiologia 21, 320 (1952)
92. ZAK, G. A.,
C. BRUN,
H. SMITH: The Mechanism of Formation of Osmotically
Concentrated Urine During the Antidiuretic
State.
J. Clin. Invest. 33, 1064-1074 (1954)
93. ZITZMANN, H.: Blutvolumen, Blutkreislauf und Diurese nach
höher- und niedermolekularen Dextran-
infusionen.
Inaug. Diss. Würzburg (1965)

Lebenslauf

Am 27. November 1936 wurde ich, Aline, Martha, Christa Fuchs, geb. Findeisen, als erstes Kind des Zahnarztes Dr. Richard Findeisen und seiner Ehefrau Gertraude, geb. Müller, in Cottbus geboren.

1943 wurde ich in Cottbus eingeschult. Nach dem Tode meiner Mutter im Februar 1945 kam ich nach Zeitz zu meiner Großmutter und besuchte hier bis zum Jahre 1949 die Volksschule. Als mein Vater im März 1949 wieder heiratete, siedelte ich nach Zwickau über, schloß im Jahre 1951 die Volksschule ab und wechselte auf die Oberschule über. Im Juli 1955 legte ich die Reifeprüfung ab.

Anschließend war ich als Arztsekretärin in der väterlichen Praxis tätig.

Im September 1957 verließ ich Zwickau und absolvierte mit Erfolg einen Ergänzungslehrgang für Ostabiturienten in Hamburg, so daß ich nun zum Hochschulstudium zugelassen war.

Mit dem Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1958 in Hamburg. Zum Sommersemester 1959 immatrikulierte ich mich an der Universität in Würzburg. Hier bestand ich am 27. Oktober 1959 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 18. Oktober 1961 die ärztliche Vorprüfung. Nach ununterbrochenem klinischen Studium in Würzburg legte ich in der Zeit von März bis August 1965 das medizinische Staatsexamen ab.

Vom 15. 1. 66 bis 31. 7. 66 war ich als Medizinalassistentin beim Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes im Innendienst beschäftigt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hinweisquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Stelle ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

1965. 11. 12. 1965. 11. 12.

IBM-SCHREIBSATZ, OFFSETDRUCK
G U G E L
87 Würzburg, Burkarderstr. 9

IBM-SCHREIBSATZ, OFFSETDRUCK
G U G E L
87 Würzburg, Burkarderstr. 9